NOTICE SUR LES TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DE

M. LE Dʳ A. GILBERT

PROFESSEUR DE THÉRAPEUTIQUE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE

(Supplément 1901-1905)

PARIS

MASSON ET Cᶦᵉ, ÉDITEURS

LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN

1905

PUBLICATIONS DIDACTIQUES

Traité de médecine et de thérapeutique, 1[re] édition, en 10 volumes, chez Baillière.

Avec M. Brouardel, nous avons dirigé la publication de cet ouvrage; commencée en 1895, celle-ci a été achevée en 1902.

De plus, nous avons pris part, comme collaborateur, à la rédaction de ce Traité. Nous y avons publié, t. I, l'article *Colibacillose*; tome V, avec Fournier, Garnier et Surmont, l'article *Maladies du foie*; tome IX, avec Lion, l'article *Syphilis médullaire.*

Traité de médecine et de thérapeutique, 2[e] édition, en 40 fascicules, chez Baillière.

La publication de la première édition du *Traité de médecine et de thérapeutique* ayant été achevée en 1902, nous avons décidé, en 1905, avec M. Brouardel, d'en faire paraître une deuxième édition. Celle-ci comportera 40 fascicules dont 8 ont paru.

Outre les articles *Colibacillose*, *Maladies du foie* et *Syphilis médullaire*, nous avons rédigé pour cette deuxième édition l'article *Psittacose*, avec Fournier, et l'article *Maladies de la rate*, avec Weil.

Traité de médecine de Charcot, Bouchard, Brissaud, 1[re] édition, chez Masson.

Nous avons collaboré à ce Traité pour lequel nous avons écrit l'article *Maladies du sang.*

Traité de médecine de Bouchard, Brissaud, 2[e] édition, chez Masson.

Notre article *Maladies du sang* a été mis au point pour cette deuxième édition.

Bibliothèque du doctorat en médecine, chez Baillière.

Nous nous sommes chargés de la direction de cette petite encyclopédie en 20 volumes, dont plusieurs sont sous presse et paraîtront prochainement. Fournier a bien voulu nous apporter son concours, comme secrétaire de la rédaction.

Traité de pathologie générale de Bouchard, chez Masson.

Nous avons collaboré à cet ouvrage en y écrivant l'article *Sémiologie du sang* et avec Boinet l'article *Thérapeutique générale.*

Dictionnaire de médecine de Littré, chez Baillière.

Nous avons revisé la 21[e] édition de cette œuvre centenaire, dont 2 fascicules ont paru et dont 5 restent à paraître. Garnier nous a prêté dans ce travail sa collaboration.

LES FONCTIONS HÉPATIQUES, chez Naud, puis Masson.

Écrit avec Carnot, ce petit livre est destiné à servir d'introduction à la pathologie du foie.

L'OPOTHÉRAPIE, plaquette de la collection Critzmann, chez Masson.

Cette publication a été écrite avec la collaboration de Carnot.

LA MÉDICATION PHOSPHORÉE, plaquette de la collection Critzmann, chez Masson.

M. Posternak, dont les travaux relatifs à certains composés de phosphore sont bien connus, nous a prêté sa collaboration pour la rédaction de ce travail.

FORMULAIRE DE THÉRAPEUTIQUE ET DE PHARMACOLOGIE, chez Doin.

Nous avons succédé à Dujardin-Beaumetz dans la publication de cet ouvrage où nous collaborons avec M. Yvon. Nous en avons publié 13 éditions de langue français e.

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

TABLE DES MATIÈRES

PREMIÈRE PARTIE

MÉDECINE HUMAINE, EXPÉRIMENTALE ET COMPARÉE

DEUXIÈME PARTIE

THÉRAPEUTIQUE EXPÉRIMENTALE ET APPLIQUÉE

PREMIÈRE PARTIE

MÉDECINE HUMAINE, EXPÉRIMENTALE ET COMPARÉE

Nos recherches en pathologie ont surtout porté depuis 1901, comme auparavant, sur les *maladies du foie et des voies biliaires*, sur celles du *pancréas* et du *tube digestif*. Nous les avons résumées tout d'abord. Nous avons groupé ensemble, ensuite, les analyses de quelques travaux portant sur *l'appareil respiratoire*, le *cœur* et le *sang*.

TUBE DIGESTIF, FOIE ET PANCRÉAS

MICROBISME NORMAL DU TUBE DIGESTIF ET DES GLANDES ANNEXES

(N[os] 277, 299, 336, 337 et *thèse de Lippmann*[1]).

Depuis de nombreuses années nous nous sommes attachés à l'étude de la flore microbienne du tube digestif. Avec Dominici nous avons tenté la détermination du nombre de germes que renferment à l'état physiologique l'estomac, les divers segments de l'intestin, ainsi que les fèces et nous avons indiqué quelques-unes des conditions qui sont capables de le faire varier. Avec Lion, nous nous sommes efforcés d'élucider la question des paracolibacilles intestinaux. Seul, nous avons fait connaître les effets physiologiques des poisons qu'élabore le colibacille. Les résultats de nos travaux sur ces divers points ayant été relatés dans notre *Exposé de titres* (p. 214), nous n'y reviendrons pas dans ce supplément.

Depuis 1901, poursuivant nos recherches avec notre interne Lippmann, nous avons abordé le problème du microbisme des canalicules qui s'ouvrent dans le tube digestif, à savoir : les canaux biliaires et pancréatiques, les conduits salivaires et l'appendice.

1. Lippmann. *Le microbisme biliaire normal et pathologique*. Thèse Doct., Paris, 1904.

Voici en résumé les constatations qu'à cet égard nous avons faites chez diverses espèces animales, le lapin, le chat, le bœuf, le porc et surtout le chien.

Microbisme normal des canaux biliaires. — Avant nos recherches, on admettait que les voies biliaires étaient seulement habitées dans leur portion terminale. Il y avait là une donnée erronée qui s'explique aisément par la méconnaissance des anaérobies. En réalité, les voies biliaires sont peuplées dans toute leur portion extra-glandulaire et stériles seulement dans leur partie intra-parenchymateuse.

Schématiquement, au point de vue microbiologique, on peut reconnaître aux voies biliaires 5 zones :

La première comprend l'ampoule de Vater et le tiers inférieur du cholédoque. Elle est le siège d'une infection mixte aéro-anaérobique très accusée. C'est la seule zone regardée comme infectée par les classiques.

La deuxième zone est limitée au tiers moyen du cholédoque. Les aérobies s'y raréfient graduellement de bas en haut. C'est une zone de transition entre la précédente et la suivante.

Dans la troisième zone se rangent le tiers supérieur du cholédoque, le canal cystique et la vésicule biliaire. Les aérobies y ont disparu et les anaérobies y règnent sans partage.

La quatrième zone répond au canal hépatique et à ses branches de division. Les anaérobies s'y clairsèment pour disparaître dans la cinquième zone.

Celle-ci embrasse toutes les voies biliaires intra-hépatiques. C'est la zone de stérilité absolue.

Les principaux microbes des voies biliaires sont :

1° Microbes facultatifs, aérobies et anaérobies, le colibacille et l'entérocoque ;

2° Microbes anaérobies stricts, le B. funduliformis et le B. perfringens ; viennent ensuite, par ordre d'importance : le B. fragilis, le B. ramosus et le B. radiiformis.

Microbisme normal des canaux pancréatiques. — Si le canal de Wirsung et le canal cholédoque s'ouvrent tous deux dans l'ampoule de Vater et si ainsi, au point de vue de la contamination et de l'infection ascendante physiologique par les germes intestinaux, ils sont placés dans des conditions aussi superposables que possible, il n'en est plus de même lorsqu'on envisage leur disposition anatomique et leur rôle physiologique. C'est pourquoi sans doute le microbisme normal des voies pancréatiques est si différent de celui des voies biliaires.

D'après nos recherches, le canal de Wirsung est infecté à son extrémité terminale dans une longueur qui ne dépasse pas d'ordinaire quelques millimètres. Ce n'est que par exception que l'infection se montre plus pénétrante, étendant son domaine à 2 et 4 centimètres.

L'infection ostiale est mixte, comme celle du tiers inférieur du cholédoque, c'est-à-dire, aérobique et anaérobique. Mais les anaérobies, par leur fréquence, leur abondance, leurs variétés, offrent un contraste saisissant avec l'inconstance, la pauvreté et la rareté des aérobies.

Lorsque d'ailleurs, par exception, l'infection est plus profonde, elle devient exclusivement anaérobique.

Nous avons cherché à préciser le rôle exercé sur le microbisme pancréatique par la digestion, sans pouvoir aboutir à des conclusions fermes : toutefois, il nous a semblé que c'était dans les deux états extrêmes d'activité sécrétoire d'une part et de repos complet de la glande de l'autre, que la flore microbienne du canal de Wirsung était la plus abondante et la plus variée.

Microbisme normal des canaux salivaires. — A la façon du foie et contrairement au pancréas, la parotide est pourvue d'un canal excréteur qui se dégage de la glande génératrice et présente un parcours extra-glandulaire assez long avant de s'ouvrir dans le tube digestif. De là sans doute les analogies qui existent entre le microbisme biliaire et le salivaire.

De même que les voies biliaires, en effet, les voies salivaires — du moins parotidiennes — sont peuplées dans leur trajet libre et stériles dans leur segment intra-glandulaire. Extrêmement multipliés au niveau de l'ouverture buccale du canal de Sténon ainsi que dans son dernier tiers, les microbes sont nombreux encore dans son tiers moyen, puis se raréfient dans son tiers initial, au fur et à mesure qu'on approche de la glande. Les canalicules intra-glandulaires ainsi que les acini sont stériles.

L'infection salivaire comme la biliaire est mixte à la terminaison du canal de Sténon, mais, comme la biliaire encore, au niveau des deux tiers supérieurs de ce conduit elle devient presque exclusivement anaérobique.

Parmi les conditions qui sont capables de la faire varier, il faut mentionner la mastication et le jeûne. Sous l'influence de la mastication, en effet, elle s'atténue, alors qu'inversement elle s'accroît sous l'action du jeûne. Ces résultats, conformes aux prévisions, s'expliquent aisément par le balayage mécanique exercé ou non par la salive, dans le canal de Sténon, selon qu'il y a ou qu'il n'y a pas de salive sécrétée, c'est-à-dire selon qu'il y a ou qu'il n'y a pas intervention de la mastication.

Microbisme normal de l'appendice. — Nous nous sommes adressés, tout d'abord, pour cette étude, à l'appendice du chien. Mais les prises faites, soit au milieu du conduit appendiculaire, soit à son extrémité, donnent, même à la dixième dilution, après ensemencement, une telle poussée microbienne et un tel développement de gaz qu'il nous a fallu renoncer à cet animal omnivore comme sujet d'expériences.

Nous avons alors étudié l'appendice du lapin. Quoique nos recherches ne soient

pas encore achevées, nous pouvons d'ores et déjà affirmer que l'appendice est peuplé chez cet animal dans toute sa longueur par des aérobies et par des anaérobies. L'espèce prépondérante, ici, est le colibacille, qui se développe en grande quantité en aérobiose et surtout en anaérobiose.

DIATHÈSE D'AUTO-INFECTION

(Nos 278, 280 297, 328, 329).

Ainsi, le tube digestif de l'homme et des animaux est peuplé de germes dans toute son étendue. D'après nos recherches, c'est le petit intestin, du moins l'iléon puis le jéjunum, qui en renferment le plus grand nombre. Viennent ensuite l'estomac, puis le duodénum et le gros intestin. Quoique beaucoup moins infecté que l'intestin grêle, le gros intestin, cependant, est encore assez riche en bactéries pour que l'on puisse évaluer à 12 et 15 milliards[1] le chiffre de celles qui sont éliminées quotidiennement par les fèces.

L'infection digestive ne se limite pas d'ailleurs au tube digestif proprement dit: elle s'étend aussi aux canalicules qui s'ouvrent dans sa cavité. C'est ainsi que le canal de Sténon est envahi par les germes de la bouche d'un bout à l'autre; c'est ainsi que sont peuplées par les microbes duodénaux toutes les voies biliaires extra-hépatiques, le canal cholédoque, le canal cystique, la vésicule biliaire, le canal hépatique. C'est ainsi qu'est déflorée, de même, l'entrée du canal pancréatique. C'est ainsi, enfin, qu'est habité totalement l'appendice par les bactéries du cæcum.

Dans ces divers conduits s'engagent à la fois de multiples espèces microbiennes, les unes, aérobiques, n'y poursuivent pas un long parcours, les autres anaérobiques, au contraire, y pénètrent profondément et ce sont elles seules que l'on rencontre à une certaine profondeur.

Les innombrables bactéries qui habitent ainsi le tube digestif et ses canalicules annexes menacent doublement la santé et la vie de l'homme. Elles les menacent et par les poisons qu'elles élaborent et par les infections qu'elles sont toujours prêtes à occasionner.

La question de l'*auto-intoxication* par les poisons microbiens du tube digestif a été soulevée et élucidée par M. Bouchard qui en a montré tout l'intérêt.

Celle de l'*auto-infection* est, selon nous, d'un intérêt plus considérable encore.

Un très grand nombre d'états pathologiques et de troubles morbides importants, en effet, sont suscités par ces microbes qui fourmillent dans le tube digestif et dans les

1. Ces numérations, déjà anciennes, n'ont porté que sur les aérobies.

conduits excréteurs des glandes, attendant une occasion favorable pour envahir la portion intra-glandulaire des canalicules, pour associer à l'infection cavitaire physiologique l'infection pariétale ou interstitielle pathologique.

Envisagée au point de vue étiologique, l'auto-infection est tantôt *primitive*, tantôt *secondaire*.

Secondaire, elle se montre au cours d'états pathologiques préalables qui enlèvent à l'organisme sa résistance et ainsi, brusquement, rompent à son détriment l'équilibre normalement établi entre lui et les microbes qui l'habitent.

Primitive, elle se produit sans circonstance occasionnelle saisissable, mais sous l'action d'une prédisposition organique congénitale, familiale et héréditaire, pour laquelle avec notre interne Lereboullet nous avons proposé l'appellation de *diathèse d'auto-infection*.

En quoi consiste cette diathèse? A-t-elle un fondement anatomique ou histologique? Réside-t-elle dans un trouble fonctionnel? A ces questions aucune réponse n'est permise actuellement. Nul ne le sait de même que nul ne sait en quoi consiste cette prédisposition à l'infection par un bacille exogène qu'on appelle la *diathèse tuberculeuse*.

Ce qui est certain, c'est qu'existe cette prédisposition familiale et héréditaire et, qu'en dehors d'elle, on ne trouve aucune cause par laquelle expliquer la genèse des auto-infections primitives.

Sous sa seule action apparente, les germes que renferme le tube digestif peuvent en envahir la paroi; ceux qui habitent les canalicules glandulaires annexes peuvent se comporter de même vis-à-vis d'eux, en même temps qu'ils les pénètrent plus profondément, infectant leurs ramifications intra-glandulaires; enfin, ces germes, ayant franchi les barrières que leur opposait l'état physiologique, peuvent se répandre dans l'organisme entier.

Des lésions inflammatoires du tube digestif, des canalicules glandulaires et des glandes, ainsi que des divers organes de l'économie sont nécessairement la conséquence de ces infections.

Quelquefois *aiguës*, le plus souvent elles affectent une allure *chronique* à l'inverse de celles qui découlent de l'auto-infection secondaire et l'on conçoit aisément qu'il en soit ainsi si l'on considère que le changement brutal survenu dans l'équilibre des forces en présence ici, fait défaut là.

A n'envisager que les *canaliculites* glandulaires ainsi produites, suivant l'état statique et dynamique de la graine et du terrain, en face et en lutte, elles affecteront le type *catarrhal*, *purulent*, *lithogène* ou *sclérogène*.

Des diverses canaliculites, la moins grave, à cause de la faible importance des parotides, est la salivaire.

L'inflammation des canalicules biliaires et pancréatiques, l'angiocholécystite et l'angiopancréatite ont une tout autre portée[1].

C'est que le foie et le pancréas possèdent un rôle physiologique de premier ordre qui ne peut être perturbé, exalté ou supprimé sans dommage. La plus grave des canaliculites hépatique et pancréatique est la suppurative, parce que la vie, par elle, se trouve immédiatement menacée. Viennent ensuite les canaliculites lithogène et sclérogène qui produisent la lithiase biliaire et pancréatique, la cirrhose du foie et du pancréas. La canaliculite catarrhale elle-même, à moins qu'elle ne soit d'une durée très éphémère, représente une lésion sérieuse. D'une façon générale l'inflammation des conduits tend à amener leur rétrécissement puis leur oblitération ; ainsi en est-il de l'inflammation des canaux biliaires et pancréatiques. Il en découle une gêne ou un arrêt dans la circulation des sécrétions d'où une double conséquence : cessation incomplète ou complète de l'arrivée dans l'intestin de sécrétions utiles à la digestion; rétention et résorption par le sang de celles-ci, c'est-à-dire dans le cas des voies biliaires et du foie, cholémie et ictère. L'obstruction partielle ou totale des conduits excréteurs des glandes n'a pas d'ailleurs les seuls effets que nous venons d'indiquer : sous son action les éléments glandulaires nobles ne tardent pas à présenter des modifications organiques et des perturbations fonctionnelles capables à leur tour de retentir sur l'économie. Mais ce n'est pas tout, du moins en ce qui concerne l'angiocholite : il existe dans le foie, au niveau des espaces portes inextensibles, un tel rapport de contiguïté entre les canalicules biliaires et les branchioles de la veine porte que, les premiers ne peuvent être dilatés ou épaissis sans que les secondes ne soient comprimées et que les premiers ne peuvent être infectés et enflammés sans que les secondes ne s'infectent et ne s'enflamment rapidement à leur tour. Par ce double mécanisme se développe, à un degré quelquefois remarquable, une hypertension portale dont les effets ne tardent pas à se faire sentir.

Quant à la canaliculite appendiculaire, ce qui, par excellence, en fait la gravité, c'est le rapport étroit existant entre l'appendice et le péritoine. Comme vecteur de germes et facteur de péritonite[2], l'appendice ne saurait mieux être comparé qu'à la trompe utérine. Mais l'appendice peut s'oblitérer, selon la tendance qu'ont à le faire tous les conduits, sans que se développent les conséquences si importantes sur lesquelles nous venons d'insister à propos du foie et du pancréas : c'est que, s'il y a des glandes sans conduits, l'appendice est un conduit sans glande.

On peut juger d'après ce qui précède, combien est large le substratum anatomique

1. Si le foie est par excellence, à tous égards, une glande vasculaire, il n'en est cependant pas ainsi au point de vue de la pathogénie. C'est bien alors une glande biliaire : la *porta malorum* du foie, en effet, n'est pas la veine porte, mais le canal cholédoque.

2. Les infections biliaires, elles aussi, engendrent souvent la péritonite. Il existe ainsi dans le côté droit de l'abdomen 2 foyers possibles de péritonite, alors que rien de semblable n'existe à gauche.

et fonctionnel sur lequel se dresse la pathologie qui découle de la diathèse d'auto-infection : lésions inflammatoires, aiguës ou chroniques du tube digestif, des canalicules et des glandes annexes, ainsi que de divers organes à distance; troubles sécrétoires des glandes gastro-intestinales; troubles sécrétoires du foie et du pancréas (sécrétion externe et interne); cholémie: atteinte de la contractilité musculaire de l'estomac et de l'intestin; hypertension portale, etc.

A cette énumération, il convient d'ajouter, ressortissant à un substratum chimique, l'intoxication, laquelle joue vraisemblablement d'ordinaire un rôle considérable. Elle a d'ailleurs des sources multiples : tout d'abord il faut tenir compte des poisons secrétés par les germes mêmes de l'auto-infection; puis, l'on doit réserver une place à ceux qui se forment en excès dans le tube digestif du fait des désordres qu'engendrent les troubles sécrétoires et qui, à la faveur des lésions pariétales de l'intestin, sont résorbés plus activement qu'à l'état normal; il est nécessaire de mentionner à nouveau la cholémie si fréquente; enfin, il ne faut pas oublier l'intervention possible, au moins dans certains cas, de l'insuffisance hépatique et de l'insuffisance rénale.

Les maladies et les perturbations morbides qui se rattachent à la diathèse d'auto-infection, directement ou indirectement, sont très nombreuses et si l'on peut actuellement en ouvrir la liste, il serait imprudent d'ores et déjà de la clore. Nous considérons avec Lereboullet que, dans cet énorme chapitre de pathologie, se rangent principalement : l'entérite muco-membraneuse et l'appendicite; la gastrite hyperpeptique; le diabète sucré; les maladies de la famille biliaire, cholémie familiale, lithiase biliaire, cirrhoses biliaires, ictères aigus et chroniques, flux bilieux, etc., (voir page 13); la goutte et la lithiase urique; la neurasthénie, l'hypochondrie, la mélancolie, l'hystérie, l'asthme, la migraine; les hémorroïdes, le pseudo-ulcère stomacal, la splénomégalie; les épistaxis de croissance, les hémorragies et l'hémophilie; l'albuminurie continue et intermittente; la mélanodermie, le xanthélasma, les nævi vasculaires capillaires et artériels, le prurigo et l'urticaire; la stomatite, l'angine; le rhumatisme articulaire et musculaire aigu et chronique.

Qu'on ne se méprenne pas, d'ailleurs, sur notre pensée : si nous relions à la diathèse d'auto-infection une longue série d'états pathologiques et de troubles morbides, nous ne prétendons aucunement qu'elle seule soit capable de les produire. Nous savons parfaitement que l'appendicite peut être tuberculeuse; que la sclérose diabétique du pancréas peut être tuberculeuse ou syphilitique; que la lithiase biliaire, la cirrhose biliaire, l'ictère catarrhal peuvent être suscités par le bacille exogène d'Eberth; que la goutte peut être saturnine; que de multiples intoxications, sur un terrain prédisposé, peuvent provoquer l'hystérie; qu'il y a un asthme urémique; que la néphrite et l'albuminurie ont une étiologie des plus complexes, etc. Ce que nous soutenons, c'est que l'auto-infection primitive joue un rôle considérable, le plus souvent prépondérant, dans la production des états et des troubles en question.

Lorsque donc, on se trouvera en face de l'un d'entre eux, le devoir immédiat sera de songer à l'éventualité de son origine auto-infectieuse. Sans doute, il ne sera pas toujours possible de l'affirmer; cependant si l'affection est spontanée, familiale et héréditaire et si manquent les autres causes possibles, ne sera-t-on pas autorisé aux plus grandes présomptions?

L'origine auto-infectieuse des diverses maladies et des diverses perturbations morbides que nous rattachons à la diathèse d'auto-infection est plus ou moins solidement établie. Pour certaines d'entre elles, le doute n'est pas permis. Tel est le cas de la lithiase biliaire.

Avec notre interne Fournier d'abord, puis avec Dominici, nous avons montré, en nous fondant sur l'étude méthodique des calculs de 70 lithiasiques, que ceux-ci, dans plus du tiers des cas, renferment en leur centre des micro-organismes, lesquels, si les concrétions sont anciennes, sont morts, et vivants si elles sont récentes. Or, les micro-organismes en question appartiennent à une espèce qui existe normalement dans l'intestin et dans les voies biliaires, le colibacille. Avec Lippmann, nous avons repris la question, les anaérobies ayant été négligés dans nos premières recherches; la proportion des calculs habités s'est montrée, et cela se conçoit, plus grande, mais les résultats obtenus ont été les mêmes par rapport au point de vue auquel nous nous plaçons en ce moment, à savoir que, dans les calculs biliaires, n'existaient pas d'autres espèces de germes que celles qui habitent normalement la bile. L'étude de la lithiase bovine nous a fourni les mêmes conclusions. Si, à ces constatations, nous ajoutons qu'il est possible, chez l'animal, par l'inoculation intra-vésiculaire du colibacille, de reproduire la maladie, c'est-à-dire d'amener la formation de calculs parfaitement organisés, nous aurons péremptoirement établi, pensons-nous, la nature auto-infectieuse de la lithiase biliaire. Or, par Fournier et nous, d'une part, par M. Mignot, de l'autre, la cholécystite lithogène colibacillaire a été expérimentalement réalisée[1]. Nous avons été conduits ainsi à considérer les calculs biliaires comme l'expression d'une réaction défensive de l'économie, analogue à la thrombose, ayant pour but et pour effet l'englobement et la captation de l'agent pathogène.

La preuve de la nature auto-infectieuse de la cirrhose biliaire est loin d'être aussi complète; cependant diverses constatations bactériologiques faites par nous et par d'autres observateurs, certains résultats expérimentaux plaident singulièrement, outre la clinique et l'anatomie pathologique, en faveur d'une telle origine[2].

En ce qui concerne le diabète sucré, sa nature auto-infectieuse est rendue des plus vraisemblables par les lésions pancréatiques qu'on y observe, lésions qui, d'après les

1. La lithiase biliaire, presque toujours, est la conséquence d'une cholécystite auto-infectieuse. Cependant, elle peut être suscitée également par un microbe exogène, notamment par le bacille d'Eberth, ainsi que nous en avons donné la preuve bactériologique et expérimentale.

2. Certains faits tendent à établir que, comme la lithiase biliaire, la cirrhose biliaire (voir plus loin) relève quelquefois de l'action du bacille d'Eberth.

constatations que nous avons faites avec Lereboullet, évoluent autour des conduits excréteurs : la canaliculite commence, la sclérose d'origine canaliculaire intervient ensuite, ainsi que la lésion parenchymateuse. Très suggestive et significative est, dans ces conditions, l'expérience de MM. Charrin et Carnot, injectant le colibacille dans le canal de Wirsung du chien et amenant ainsi la glycosurie.

L'appendicite est, de toutes les maladies dont nous nous occupons, celle qui, le plus indiscutablement, ressortit à l'auto-infection. Les microbes qui y ont été rencontrés sont bien les mêmes qui, à l'état normal, habitent la cavité du canal appendiculaire. Rien n'est facile, d'ailleurs, comme la réalisation expérimentale de l'appendicite, par l'utilisation de l'un des hôtes normaux de l'appendice, tel que le colibacille, à la condition que l'organe ait subi au préalable une préparation qui favorise l'infection.

A l'action pathogène *directe* des germes digestifs, il convient donc de rattacher la lithiase biliaire, la cirrhose biliaire, l'angiopancréatite scléreuse et l'appendicite. A cette liste doivent être vraisemblablement ajoutés l'entérite muco-membraneuse, les ictères aigus ou chroniques, la cholémie familiale, les flux bilieux réactionnels, les stomatites, les angines, le rhumatisme articulaire aigu.

Les autres états pathologiques découleraient *indirectement* de l'action des mêmes germes. Ainsi, les hémorroïdes, le pseudo-ulcère stomacal, la splénomégalie seraient la conséquence de l'hypertension portale; la goutte, comme le diabète, l'albuminurie, les hémorragies, le prurigo et l'urticaire, les troubles nerveux, la neurasthénie, la mélancolie, l'hystérie, l'asthme, la migraine se rattacheraient aux troubles fonctionnels hépato-pancréatiques, à l'intoxication cholémique ou autre.

Nous ne pouvons qu'esquisser ici une physiologie pathologique qui, à beaucoup d'égards, est encore obscure. Nous aurons l'occasion d'y revenir dans ce *Supplément*, à propos des états morbides que nous avons particulièrement étudiés. Les autres auront leur heure.

Toute question de pathogénie et de physiologie pathologique mise à part, il est certain que les diverses maladies que nous rattachons à l'auto-infection primitive présentent une parenté indiscutable, qu'elles constituent une famille naturelle.

L'on a bien nié qu'il y eût une relation entre l'appendicite et l'entérite muco-membraneuse, mais nous ne pensons pas que cette manière de voir puisse tenir devant les faits. L'appendicite et l'entérite muco-membraneuse, au contraire, offrent d'étroites connexions ; il en est de même de l'appendicite et de la lithiase biliaire, de l'appendicite et de la dyspepsie hyperpeptique, de l'appendicite et de la cholémie familiale, etc. S'il le fallait, nous pourrions étayer sur la statistique la preuve de ces connexions, mais, sans que notre nomenclature pathologique soit entièrement superposable à celles qui ont été données des maladies relevant de l'*arthritisme*, du *ralentissement de la nutrition* ou de l'*herpétisme*, il y a cependant entre elles assez de points communs pour que les arguments qui ont été fournis en faveur de l'existence d'une *famille arthritique*,

bradytrophique ou *herpétique* puissent être utilisés à l'appui de la réalité de l'existence d'une *famille auto-infectieuse*.

Les connexions qui unissent les divers membres de cette immense famille sont plus ou moins étroites ou plus ou moins lâches, selon ceux que l'on considère ; celles qui existent entre les diverses maladies des voies biliaires sont tout particulièrement serrées et c'est pourquoi dans la famille auto-infectieuse il est nécessaire de réserver une place à part à la *famille biliaire*.

Souvent, la diothèse d'auto-infection exerce largement ses effets et l'on voit se produire chez les divers membres d'une même famille ou même se réunir chez l'un d'entre eux toute une suite d'états ou de troubles pathologiques qui prouvent l'atteinte simultanée de la paroi du tube digestif et des divers canolicules annexes : l'entérite muco-membraneuse, l'appendicite, la gostrite hyperpeptique, la lithiase bilioire, le diabète, etc., par exemple, se succèdent et évoluent sur le même terrain familial ou individuel.

Souvent aussi, il semble que la diathèse d'auto-infection tende à localiser ses effets, si bien que dans certaines familles c'est l'appendice, ou le pancréas ou l'amygdale qui paraissent se laisser surtout envahir. Dans nos travaux ovec Lereboullet nous avons particulièrement insisté sur la force héréditaire des maladies biliaires qui ont pour base anatomo-pathologique l'angiocholécystite et pour initium pathogénique l'auto-infection, c'est-à-dire sur la *diathèse biliaire* et le *terrain biliaire*.

Toutefois, cette étroitesse de la diathèse d'auto-infection est souvent plus apparente que réelle. Nous avons eu la curiosité d'examiner les voies biliaires et pancréatiques de sujets otteints d'appendicite ayant succombé après l'opération et nous y avons constaté des lésions inflammatoires en évolution, compliquées ou non de sclérose. Inversement, chez les sujets atteints d'angiocholite nous avons relevé l'existence de l'angio-pancréatite et de l'appendicite. Il convient de rapprocher de ces faits l'observation que nous avons publiée avec Lereboullet, concernant un sujet atteint de cholémie familiale et qui succomba à une attaque de rhumatisme articulaire aigu à l'âge de 27 ans : nous pûmes chez lui, noter des lésions d'angiocholite chronique avec, en certains points, oblitération complète des voies biliaires ; les canaux poncréatiques offraient, de même, des lésions inflammatoires et de plus existait une cirrhose pancréatique périacineuse ; enfin une appendicite folliculaire hypertrophique complétait le tableau.

Pour être purement histologiques, de telles *polycanaliculites microbiennes* n'en existent pas moins, capables de menacer immédiatement la vie, si le péritoine vient à être intéressé, capables aussi de la miner lentement par la toxi-infection qu'elles comportent ainsi que par la perturbation qu'elles apportent au jeu de deux des plus importantes glandes de l'économie [1].

1. Nous avons surtout envisagé, dans nos études, la diathèse d'auto-infection *digestive* et plus expressément

MALADIES DES VOIES BILIAIRES

Depuis 1901, nous avons continué à étudier avec nos élèves notamment avec Lereboullet, Herscher et Lippmann, les maladies des voies biliaires en cherchant à compléter et à préciser les notions antérieurement établies et résumées dans notre *Exposé*.

Nos recherches sur l'*étiologie* des voies biliaires ont été poursuivies dans deux directions. D'un côté, nous avons continué à scruter ce *terrain biliaire* que précédemment déjà nous avons fait connaître. D'un autre, à la lumière des données nouvelles relatives aux anaérobies, nous avons revisé la question du microbisme normal ainsi que pathologique des voies biliaires et vérifié le rôle des *auto-infections* dans la production des affections biliaires, rôle que nous avaient déjà permis d'affirmer nos études antécédentes sur le colibacille. Simultanément, nous avons poursuivi des recherches sur certaines *hétéro-infections* et notamment sur l'hétéro-infection par le *bacille d'Eberth*. Nous avons montré son rôle, non seulement dans la lithiase, mais dans certaines angiocholécystites catarrhales (ictère catarrhal d'origine éberthienne) ou cirrhogènes (cirrhoses biliaires d'origine éberthienne).

L'étude *anatomo-pathologique* et *clinique* de nombreux cas d'angiocholite à ses divers degrés nous a montré plus clairement encore les liens qui unissent les maladies que nous avons groupées sous le nom de famille biliaire et les conditions qui président à leur développement.

La *physiologie pathologique* des symptômes observés dans ces maladies a particulièrement attiré notre attention. L'ensemble de nos recherches sur la *cholémie* nous a permis de fixer la signification de bon nombre d'entre eux, en même temps que nous en rattachions d'autres à l'hypertension portale, à la toxi-infection biliaire, aux troubles fonctionnels du foie.

Enfin la notion de la diathèse d'auto-infection et des polycanaliculites microbiennes consécutives mettait en évidence le rôle des auto-infections évoluant parallèlement à l'auto-infection biliaire, dans la production de certains troubles, associés seulement à l'affection biliaire, et non provoqués par elle. Dans les notes qui vont suivre nous exposerons seulement les données nouvelles acquises grâce à ces recherches et complétant celles que nous avons déjà résumées en 1901.

même la diathèse d'auto-infection *intestinale*. Quoique compréhensive déjà, cette diathèse relève d'une disposition plus générale à l'auto-infection non-seulement par les voies digestives mais encore par les voies respiratoires, la peau, etc. Dans nos publications, nous y avons insisté à diverses reprises.

Microbisme pathologique des voies biliaires (Nos 278, 280, et *thèse de Lippmann*[1]).

Parallèlement à nos recherches sur le microbisme biliaire physiologique, nous avons, avec Lippmann, pratiqué l'étude bactériologique, soit du contenu vésiculaire chez l'homme à l'état pathologique, soit du suc hépatique retiré par ponction capillaire du foie au cours de diverses affections biliaires, soit enfin du centre de calculs biliaires retirés sur le vif ou après la mort. A la base de toute la pathologie biliaire, nous avons retrouvé les mêmes germes anaérobies que nous avons décrits comme les hôtes normaux, les habitants autochtones des voies biliaires extra-hépatiques.

Sans entrer dans le détail des espèces rencontrées (voyez, à cet égard, p. 2), rappelons ici que, de ces germes, les uns sont des anaérobies stricts, et les autres, tel le colibacille, des facultatifs.

Ils existent seuls à l'état pur, et plus nombreux que normalement dans tous les cas étudiés par nous de cholécystites lithiasiques *non suppurées*, alors que les germes aérobies font défaut ou ne se montrent qu'avec une excessive rareté. Par contre, dans la cholécystite *purulente*, la proportion des aérobies (colibacille, entérocoque) se relève sensiblement, sans atteindre néanmoins ni la variété, ni le nombre des anaérobies.

Lorsque le processus morbide envahit les petites ramifications biliaires intra-hépatiques, c'est encore, semble-t-il, aux anaérobies qu'est dévolu le rôle primordial, essentiel, dans la genèse de l'infection ascendante angiocholitique aiguë ou chronique.

Enfin, tous nos examens de calculs biliaires nous ont montré la prédominance de ces micro-organismes anaérobies (stricts ou facultatifs, colibacille, etc.).

Terrain biliaire. Diathèse biliaire.

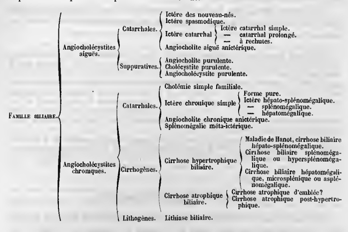
Toutes les constatations faites par nous ont vérifié ce que nous écrivions en 1900 sur le *terrain biliaire* et la *diathèse biliaire* (voir *Exposé*, p. 99). Mais, nos recherches récentes l'ont établi, il ne s'agit là que d'un cas particulier d'une loi générale : à côté de l'infection biliaire peuvent évoluer d'autres auto-infections, appendiculaire, pancréatiqne, etc., et les sujets prédisposés aux infections biliaires sont, d'une manière plus générale, prédisposés aux auto-infections. La notion de la *diathèse d'auto-infection* doit donc être, le plus souvent, substituée à celle de la diathèse biliaire, celle-ci n'étant qu'un cas particulier de celle-là.

1. *Loc. cit.*

Famille biliaire.

Du fait de la prédisposition que nous venons de rappeler, se développent des maladies des voies biliaires très différentes, d'intensité variable suivant le terrain d'une part, la virulence des germes envahisseurs d'autre part. Ces maladies, reliées les unes aux autres par des transitions, prouvées cliniquement et anatomiquement, constituent bien une famille naturelle, la *famille biliaire*.

Les recherches que nous avons faites depuis 1900, en nous permettant de décrire certains types anatomo-cliniques nouveaux, nous ont amené à modifier le tableau que nous avons alors publié (*Exposé*, p. 100), tout en gardant la division générale, comme le prouve celui que nous reproduisons ci-dessous.



Ictère simple du nouveau-né. (N° 365.)

L'ictère simple du nouveau-né est un exemple remarquable d'ictère acholurique, et l'absence de pigments biliaires dans l'urine a souvent été invoquée en faveur de son origine hémaphéique. Les recherches publiées en 1901 par Lereboullet ont montré, par l'examen méthodique du sérum, que cet ictère est bien dû à la présence des pigments

biliaires dans le sang et que la cholémie y est même remarquablement intense. L'absence d'acholurie, la rareté de l'urobilinurie s'expliquent vraisemblablement par le fonctionnement, encore imparfait, du rein du nouveau-né.

Nous avons pu récemment préciser, avec Lereboullet, la proportion de bilirubine que contient le sérum dans ces cas. La cholémimétrie a été pratiquée sur neuf nouveau-nés ictériques du 2e au 14e jour après leur naissance, et a montré une cholémie très accusée, puisque la *proportion de bilirubine dissoute dans le sérum a varié de* 1/500 *a* 1/2100, ne descendant qu'une seule fois à ce dernier chiffre. La cholémie devient moins intense lorsque l'ictère diminue; elle peut revenir au taux physiologique lorsque la peau a repris sa teinte normale; néanmoins, dans un cas, elle était encore relativement accusée plus d'un mois après la naissance, alors que toute trace d'ictère cutané avait depuis longtemps disparu. Pareille dissociation entre l'ictère et la cholémie se rencontre d'ailleurs chez l'adulte.

La cholémie atteint, dans l'ictère du nouveau-né, le taux le plus élevé que nous ayons rencontré : dans trois cas, en effet, elle était supérieure à 1/900, chiffre qui exprime le maximum trouvé jusqu'à présent chez les ictériques adultes.

Toutefois la quantité *totale* de bilirubine répandue dans l'organisme reste assez faible. Les neuf cas observés dans des conditions semblables donnent *une proportion moyenne de bilirubine dans le sérum égale à* 1/1000. Or, en tenant compte du poids des enfants examinés (2 kil. 500 environ), on voit que la masse du sang est à peine égale à 150 grammes en moyenne, la quantité totale de bilirubine qu'elle contient est donc le plus souvent inférieure à 10 centigrammes et peut être évaluée approximativement à 7 centig. 5, soit 30 milligrammes environ par kilogramme de poids corporel de l'enfant; ainsi calculée par rapport au poids du corps, la quantité de bilirubine est ici près de moitié moins forte qu'elle ne l'est chez un adulte de 60 kilogrammes, dont le sérum renferme la même proportion de bilirubine (1/1000).

Outre cette raison qui explique par la faible masse du sang l'intensité *apparente* de la cholémie, on peut invoquer l'exagération relative de la fonction biliaire résultant de l'importance plus grande du foie du nouveau-né (représentant 1/23 du poids du corps au lieu de 1/34, chiffre de l'adulte).

Ictère catarrhal d'origine éberthienne (N° 321.)

Au cours de nos recherches avec Lippmann sur l'agglutination du bacille d'Eberth par le sérum des ictériques, nous avons eu l'occasion de constater une réaction positive dans un cas présentant la symptomatologie d'un ictère catarrhal mais avec certains traits cliniques un peu particuliers.

Il s'agissait d'une jeune femme de 21 ans, originaire de la campagne, arrivée depuis peu à Paris et chez qui l'affection présenta trois périodes nettement distinctes : une première période préictérique d'une durée de 3 semaines, caractérisée par l'importance et l'intensité des troubles digestifs; une deuxième période de 3 semaines, également marquée par l'entrée en scène de l'ictère et des phénomènes nerveux aigus; enfin, précédée d'une véritable crise urinaire, une troisième période de conva-

lescence. La séro-réaction nettement, positive au début des accidents, à un taux de dilution fort élevé, (1/500), suivit pas à pas la marche progressivement décroissante de la maladie; pratiquée quelques jours après la crise urinaire, elle fut trouvée très notablement diminuée et disparut totalement en pleine période de convalescence.

Ces variations remarquables de la séro-réaction, réaction d'infection, on le sait, et non d'immunité, jointes aux particularités cliniques présentées par l'affection, telles que la récente arrivée à Paris de la malade, la longueur de la période préictérique, l'intensité des phénomènes nerveux qui marquèrent l'apparition de l'ictère, permettent de préciser la signification de cet ictère catarrhal. A la vérité, la clinique ne pouvait que soulever l'hypothèse sans la résoudre, il fallait l'appui de l'agglutination microbienne pour affirmer l'origine éberthienne de l'infection biliaire.

Cholémie simple familiale (Nos 262, 268, 284, 285, 286, 287, 291, 303, 304, 305, 307, 311, 314, 315, 330, 331, 339, 342, 349, 351, 352, 366, et *thèse de Mlle Stein*[1].)

La cholémie familiale a été l'objet de notre part et de la part de Lereboullet d'une étude constante depuis 1901. Aussi, tout en ayant donné, à ce moment, en une étude complète (*Exposé de titres*, p. 101), croyons-nous nécessaire de résumer brièvement son histoire, en insistant plus particulièrement sur les faits nouveaux que nous avons pu mettre en lumière.

Étiologie. — D'une extrême fréquence, la cholémie familiale est plus commune dans la clientèle urbaine qu'à l'hôpital et c'est là surtout qu'il nous a été donné de l'étudier. Plus répandue dans certaines races, notamment chez les Israélites, elle est une maladie familiale, héréditaire et l'interrogatoire en révèle facilement les divers signes chez les ascendants, les collatéraux ou les descendants. Elle remonte en général à la naissance ou tout au moins à de longues années en arrière, ayant débuté tantôt sans cause occasionnelle nette, tantôt et plus rarement à la suite d'une maladie intercurrente. Enfin, l'enquête étiologique montre ses connexions étroites avec les autres affections de la famille biliaire dont elle constitue en raison de sa fréquence le membre le plus important.

Symptomatologie. — Compatible souvent avec un état de santé apparente, la cholémie familiale est alors plus un tempérament qu'une maladie. Mais elle entraîne une série de *symptômes secondaires* qui dominent le tableau clinique et sont à tort regardés comme primitifs (troubles dyspeptiques, neurasthéniques, hémorragies, etc.);

1. Mlle Stein. *Cholémie familiale et grossesse*. Thèse doct., Paris, 1903.

ils constituent autant de signes révélateurs de la cholémie familiale. A côté d'eux nous avons décrit des *symptômes fondamentaux*, plus directement sous la dépendance de l'affection; enfin fréquemment la recherche des *antécédents familiaux* peut aider à reconnaître la cholémie familiale.

I. *Symptômes fondamentaux.* — Ils sont fournis par l'état de la peau, les caractères des urines, l'état du foie et de la rate, enfin l'état du sérum.

Etat de la peau. — Quatre ordres de modifications peuvent, du côté de la peau, traduire l'existence de la cholémie : xanthodermie, mélanodermie, xanthélasma, nævi vasculaires.

Nous n'ajouterons rien à ce que nous avons dit en 1901 (p. 102) des *xanthodermies* (teint jaune, mat ou pâle, ictère palmo-plantaire et des *mélanodermies* (p. 103). Le *xanthélasma* des paupières, quoique plus rare, constitue un signe révélateur important, tout sujet porteur de xanthélasma devant être considéré comme suspect de cholémie. Enfin, la présence de *nævi capillaires* et *artériels*, dont nous avons dit, avec Herscher, la signification, vient souvent compléter le *facies cholémique* qui, dans bon nombre de ces cas, peut à lui seul entraîner le diagnostic.

État des urines. L'acholurie pigmentaire est habituelle, du moins en ce qui concerne les pigments biliaires vrais, d'où le nom d'*ictère acholurique simple*, primitivement donné à l'affection ; en revanche, la recherche de l'*urobilinurie* est fréquemment positive comme le prouve la statistique que nous avons publiée et d'après laquelle sur 50 sujets atteints de cholémie familiale, 25 avaient une urobilinurie notable et 20 autres des traces légères mais nettes d'urobiline ; dans 5 cas, seulement, elle faisait totalement défaut. L'acholurie tient donc essentiellement à ce que les pigments biliaires contenus dans le sang sont transformés en urobiline au niveau du rein. L'urobilinurie à défaut de l'examen du sérum peut, par suite, servir à dépister la cholémie.

L'examen des urines permet en outre de se rendre compte de l'état du *chimisme hépatique*, tantôt normal, tantôt diminué, tantôt exagéré. Il est des cas relativement fréquents où existe une glycosurie digestive appréciable, surtout marquée après le repas du soir et constituant un véritable *diabète par anhépatie*.

État du foie et de la rate. — Très souvent, aucun de ces organes n'est modifié (*forme commune*). Dans un certain nombre de cas, le foie seul est hypertrophié, l'hypertrophie portant tantôt sur tout l'organe, tantôt sur l'un de ses lobes (*forme hépatomégalique*). Dans d'autres faits la rate seule est hypertrophiée (*forme splénomégalique*). Enfin dans un dernier ordre de cas, le foie et la rate sont simultanément hypertrophiés (*forme hépato-splénomégalique*).

Cholémie. — L'examen du sérum, sans être nécessaire pour affirmer le diagnostic, permet de constater sa richesse plus ou moins grande en pigments biliaires. La cholémimétrie nous a montré que le *taux de la bilirubine contenue dans le sérum varie le plus souvent entre* 1/10000 *et* 1/25000 *étant égal en moyenne à* 1/17000. Exceptionnel-

lement il peut être plus fort, atteignant 1/9000 dans des cas servant de transition entre la cholémie familiale et les ictères chroniques simples; exceptionnellement aussi il est plus faible s'abaissant à 1/30000 et 1/36000, restant toutefois au-dessus de la moyenne physiologique (1/36500). Ces derniers chiffres s'expliquent, dans certains cas, par l'action du *traitement*, dans d'autres, par l'*intermittence de la cholémie*, dans d'autres encore, par l'*insuffisance hépatique*; celle-ci existait nettement dans plusieurs de nos cas et l'*acholie pigmentaire* consécutive expliquait peut-être la faible proportion de bilirubine constatée.

II. *Symptômes secondaires.* — Ces symptômes dominent souvent le tableau clinique et nous ont permis de décrire des *formes prurigineuse, dyspeptique, neurasthénique, rhumatismale, hémorrhagique, rénale*, etc.

Parmi les symptômes cutanés, l'un des plus communs est la *chair de poule*; le *prurit* et surtout l'*urticaire* ne sont pas rares (voir p. 69) et nous avons observé un cas de *prurigo de Hebra* survenu au cours de la cholémie familiale et rattachable à celle-ci.

Nous n'insisterons pas ici sur les *troubles dyspeptiques*, ayant ailleurs dit (voir *Exposé*) la fréquence de la *dyspepsie hyperpeptique* chez ces malades. On peut voir aussi survenir des hématémèses abondantes de sang veineux (*pseudo-ulcère stomacal d'origine biliaire*, p. 34), et des *flux bilieux* accompagnés ou non de *crises hépatalgiques* ou *splénalgiques* (voir p. 33).

Les *troubles intestinaux* sont fréquents : c'est ainsi que l'*entérite muco-membraneuse* est souvent observée, que la *constipation* existe dans la grande majorité des cas, qu'inversement il peut y avoir des crises diarrhéiques répétées, qu'enfin les *hémorroïdes* ne sont pas rares, leurs relations fréquentes avec la cholémie familiale nous ayant permis de mettre en lumière leur origine hépatique (voir p. 79).

Nous avons souvent, enfin, noté la coexistence avec les *crises appendiculaires* et nous discutons dans un autre chapitre de ce *supplément* les rapports de la cholémie familiale et de l'appendicite (p. 36).

Les *troubles nerveux* sont de divers ordres : simples *modifications de l'état mental*, avec activité cérébrale souvent exagérée et avec tendance simultanée aux *idées noires* et à l'*hypocondrie*, *neurasthénie* avérée, *mélancolie intermittente* ou *continue* (p. 29). Ces troubles du fonctionnement cérébral peuvent d'ailleurs être rapprochés des *modifications de l'excitabilité neuro-musculaire*, fréquentes dans la cholémie familiale, et que nous avons discutées dans un autre chapitre. On peut noter, en outre, de l'*impuissance génitale*, des *somnolences* tenaces, surtout digestives, des *migraines*, avec ou sans *flux bilieux*.

Les *symptômes rénaux* sont ceux que nous avons déjà décrits (*albuminurie intermittente*, *albuminurie continue*, *hémoglobinurie paroxystique*, etc.) et nous avons notamment observé de très nombreux exemples d'*albuminurie intermittente* au cours de la cholémie familiale, révélés souvent à l'occasion d'une maladie intercurrente (scarlatine, grippe, etc.).

Fréquemment, les malades se plaignent de douleurs articulaires : parfois il s'agit de *rhumatisme articulaire aigu* (p. 38); plus souvent ce sont des douleurs subaiguës ou chroniques, apparaissant fréquemment à l'occasion du froid ou de la fatigue. Quelquefois aussi peut se développer un vrai *rhumatisme chronique* revêtant, dans certains cas, l'allure du *rhumatisme chronique fibreux*, avec atrophie musculaire marquée, dans d'autres, celle du *rhumatisme chronique déformant.*

L'interrogatoire et l'examen révèlent une tendance spéciale aux *hémorragies* et la forme hémorragique de la cholémie familiale nous a paru, dans certains cas, revêtir le tableau clinique de l'*hémophilie*; aussi croyons-nous que bon nombre de cas désignés sous ce nom seraient judicieusement rattachés à la cholémie familiale. Celle-ci enfin peut imposer une forme hémorragique aux maladies intercurrentes (tuberculose, pneumonie, fièvre typhoïde, etc.).

L'examen permet encore de constater divers *symptômes cardio-vasculaires* parmi lesquels la *ta-*

dycardie dont nous avons à maintes reprises et notamment dans certains cas de cholémie familiale avec dépression mélancolique et hypothermie, établi les relations avec la cholémie, la bradycardie disparaissant en même temps que celle-ci diminuait. Enfin, nous avons observé, dans certains cas, des symptômes typiques d'*angine de poitrine*, rappelant parfois ceux de l'angine névritique, mais étant plus souvent le fait de la neurasthénie secondaire (p. 31).

La *température* peut rester normale ou être modifiée ; on peut noter, même sans élévation de celle-ci, l'*inversion thermique* ou la *monothermie*; il peut y avoir une température fébrile journalière avec ou sans inversion ou, inversement, une température faiblement ou nettement hypothermique; il peut enfin y avoir alternance d'hypo et d'hyperthermie. On constate également parfois de véritables accès de *fièvre intermittente* simulant le paludisme.

L'étude clinique doit être complétée par la recherche des *antécédents familiaux* dont nous avons, en 1901, dit toute l'importance et qui, joints aux symptômes que nous venons d'énumérer, permettent souvent le diagnostic, avant tout examen de sérum.

Évolution. — La cholémie familiale est plus un tempérament qu'une maladie et persiste indéfiniment si on ne la modifie pas par un traitement et surtout un régime appropriés. Ce qui frappe alors dans son évolution, c'est soit l'apparition de certains *accidents secondaires* comme les hémorragies stomacales du pseudo-ulcère, comme les symptômes neurasthéniques, comme l'albuminurie, soit les caractères spéciaux et souvent hémorragiques que revêtent les *maladies intercurrentes*, soit encore l'allure particulière de la *grossesse* lorsqu'elle survient; Mlle Stein a bien mis en relief le rôle de la cholémie familiale dans les accidents gravidiques (mélanodermies, albuminurie, vomissements biliaires, etc). La cholémie familiale peut aussi, parfois, entraîner secondairement des symptômes d'*insuffisance hépatique* tels qu'ils donnent lieu à un état particulier reconnaissable en clinique avec asthénie marquée, hypoazoturie, léger diabète et souvent anémie secondaire, état justiciable du traitement de la cholémie familiale associé à l'opothérapie hépatique.

Enfin, elle peut évoluer vers une forme plus grave de l'infection biliaire ou se compliquer d'affections hépatiques diverses. Nous avons montré toute la série des transitions qui la relient aux autres affections composant la famille biliaire se développant communément chez des sujets atteints antérieurement de cholémie familiale et notamment à la *lithiase biliaire*. (Voir plus loin.) De même, les maladies du foie apparaissent ordinairement sur ce même terrain et nous avons récemment mis en lumière les relations étiologiques des *cirrhoses alcooliques*, du *cancer primitif du foie*, des *kystes hydatiques du foie* avec la cholémie familiale. (Voir plus loin.)

Pathogénie. — La cholémie familiale est, selon nous, la manifestation clinique *probable* d'une *infection des voies bilaires*, *minime*, il est vrai, mais susceptible de s'aggraver. Sans doute, si le type clinique est indiscutable, son anatomie pathologique est moins solidement établie et les recherches que nous poursuivons pourront modifier cette conception. Toutefois, les lésions d'angiocholite nette constatées dans quelques cas

que nous avons autopsiés, certains symptômes observés tels que la fièvre, la facilité avec laquelle apparaissent des manifestations dues nettement à l'infection biliaire (flux bilieux avec fièvre et hépatalgie, ictère catarrhal intercurrent, lithiase biliaire, etc.) semblent prouver que l'infection des voies biliaires profondes existe dans la cholémie simple familiale, non seulement comme complication, mais comme cause de l'affection. A l'origine de cette infection, nous avons montré le rôle de la *diathèse d'auto-infection.*

Pour expliquer les multiples symptômes de la cholémie familiale, nous avons invoqué le rôle : 1° de la toxi-infection causale ; 2° de la cholémie ; 3° du trouble fonctionnel du foie (anhépatie, hyperhépatie ou parhépatie) ; 4° de l'hypertension portale ; 5° des auto-infections associées (infections appendiculaire, pancréatique, etc.).

Traitement. — Il est resté celui que nous avons indiqué en 1901, basé à la fois sur le régime, sur divers agents médicamenteux et sur certaines cures hydro-minérales. Nous avons pu maintes fois en constater les bons effets, tant sur les symptômes d'ordre infectieux (disparition de la fièvre) que sur les symptômes liés à la cholémie (la cholémimétrie montre sa diminution progressive) au trouble fonctionnel du foie (disparition de la glycosurie digestive) ou à l'hypertension portale (cessation des hémorragies gastriques ou hémorroïdaires, diminution de la splénomégalie, etc.).

Hémorragies et cholémie familiale. (Nos 262, 285, 291.)

A diverses reprises, avec Lereboullet, nous sommes revenus sur le rôle fondamental de la cholémie familiale et des autres affections composant la famille biliaire dans la production d'hémorragies diverses souvent fort abondantes. C'est ainsi que nous avons relevé, avec une fréquence extrême, l'existence d'épistaxis de croissance chez nos malades, si bien que *tout sujet atteint d'épistaxis de croissance doit être, selon nous, suspecté de cholémie.* Nous avons de même noté l'existence de gingivorragies, de ménorragies, de fausses hémoptysies, de gastrorragies, de métrorragies, de purpura, etc. ; ainsi se constitue parfois une *forme hémorragique de la cholémie familiale,* qui comprend, d'après nous, la plupart des faits qualifiés jusqu'ici d'*hémophilie.*

Désormais, en présence d'hémorragies abondantes, il faudra toujours penser à la cholémie familiale comme à une des principales causes susceptibles de les produire. Mais la cholémie familiale n'est pas seule en cause et il faut en outre faire intervenir pour les expliquer, une *prédisposition individuelle* inconnue dans son essence. Tout cholémique, effectivement, n'est pas nécessairement atteint d'hémorragies d'une part, et l'abondance des hémorragies, d'autre part, est loin d'être proportionnelle à la

quantité des pigments biliaires contenus dans le sérum. Peut-être faut-il, d'ailleurs, tenir moins compte de la cholémie que de l'anhépatie ou de la parhépatie liées à l'affection biliaire dans la production de ces hémorragies. Souvent, en effet, l'opothérapie hépatique les fait disparaître. Mais cette remarque n'enlève rien au rôle pathogénique capital joué par la cholémie familiale et l'ensemble des affections biliaires.

Ictères chroniques simples. (N° 353 et *thèse de Rodocanachi*[1].)

Nous avons en 1901 rappelé les travaux consacrés par nous aux ictères splénomégaliques (*Exposé de titres*, p. 107). Nous sommes depuis revenus beaucoup plus complètement sur ce sujet et avons pu donner avec Lereboullet une description détaillée des ictères chroniques simples qui établissent une transition progressive entre la cholémie familiale et les cirrhoses biliaires.

Ces ictères sont soumis aux mêmes conditions étiologiques que les autres affections des voies biliaires et l'on y retrouve en général l'*hérédité biliaire*. Leur début remonte presque toujours à de longues années en arrière, parfois même à la naissance.

Ils se caractérisent cliniquement, tantôt par de l'*ictère* franc, tantôt par un simple *subictère*, mais toujours avec *imprégnation des conjonctives*. L'ictère est sujet à de fréquentes recrudescences. A cet ictère peuvent se surajouter des *mélanodermies* localisées ou généralisées, du *xanthélasma*, des *nœvi artériels* et *capillaires*. Les *urines* sont en général *choluriques* dans les cas d'ictère franc et *acholuriques* dans les cas de subictère. On constate alors la présence d'une *urobilinurie* notable qui, substituée à la cholurie, est, comme elle, révélatrice de la cholémie. Les urines sont ordinairement en quantité normale, parfois diminuées, parfois surabondantes. Leur examen révèle, soit un état normal du fonctionnement hépatique, soit parfois des indices d'hyperfonctionnement, soit plus rarement une insuffisance hépatique manifeste qui peut s'accompagner de *diabète*. Cet examen peut encore, par la constatation de l'*opsiurie*, mettre en lumière un *syndrome léger d'hypertension portale*, complété souvent par la *splénomégalie*, par les *hémorragies gastro-intestinales*, par les *hémorroïdes*. L'*examen du sang* permet toujours de constater une *cholémie* marquée : *le taux de la bilirubine répandue dans le sérum, variant*, d'après une statistique que nous avons récemment publiée, de 1/9200 à 1/3650, *est égal en moyenne* 1/6700.

L'*exploration du foie et de la rate* donne des résultats variables. Tantôt les deux organes restent normaux (*forme pure*), tantôt la rate seule est hypertrophiée (*forme splénomégalique*), tantôt inversement le foie seul est hypertrophié (*forme hépatomégalique*), tantôt enfin les deux organes sont simultanément augmentés de volume (*forme hépato-splénomégalique*). La consistance du foie reste habituellement normale et son hypertrophie n'entraîne que peu ou pas de déformation de l'abdomen. La rate au con-

1. Rodocanachi. *Des ictères chroniques simples*. Thèse doct., Paris, 1903.

traire est de consistance plus ferme et il en résulte parfois une légère déformation de la région splénique.

A ces symptômes s'en surajoutent d'autres, portant sur les divers organes et superposables à ceux que nous avons décrits dans la cholémie familiale et les cirrhoses biliaires (dyspepsie hyperpeptique, flux bilieux, troubles neurasthéniques, albuminurie, hémorragies, rhumatisme, prurit et même prurigo de Hebra, etc.). Il peut y avoir des modifications de la température (*forme fébrile*). On note quelquefois des troubles du développement du sujet (*infantilisme* ou *gigantisme biliaire*). En dehors de la cholémie, l'état du sang n'est pas très modifié : le nombre des globules rouges est le plus souvent normal, ou voisin de la normale, la leucocytose est peu marquée et inconstante, consistante, lorsqu'elle existe, en une légère polynucléose.

Une place à part doit être faite aux cas d'ictère chronique avec *goutte* ; nous en avons observé deux exemples typiques (dans l'un d'eux, il y avait en outre du diabète) ; joints aux faits anciens de Murchison, à celui récemment publié par Lortat-Jacob et Sabaréanu, ils montrent le rôle possible des altérations hépatiques dans le développement de la goutte ; c'est là un point sur lequel nous comptons d'ailleurs prochainement insister.

Diverses complications dues à l'infection et notamment la *pleurésie*, peuvent survenir.

L'*évolution* de ces ictères chroniques simples paraît indéfinie : on peut toutefois les améliorer considérablement par un traitement approprié; inversement ils sont susceptibles de s'aggraver et d'évoluer vers la cirrhose biliaire.

Au point de vue de la *pathogénie*, les ictères chroniques se lient étroitement, d'une part, à la cholémie familiale, d'autre part, aux cirrhoses biliaires ; le taux moyen de la cholémie y est d'ailleurs intermédiaire entre celui de ces deux affections. Comme elles, les ictères chroniques simples paraissent avoir pour origine une infection biliaire ascendante.

Grâce à certaines constatations anatomiques très significatives, nous avons pu saisir assez complètement le mode de production des lésions d'angiocholite existant vraisemblablement dans ces cas, et nous avons, à ce propos, montré les deux degrés qu'elles peuvent affecter : angiocholite pure, embryonnaire ou scléreuse et angiocholite avec espace portite secondaire. Ces lésions suffisent à expliquer par la gêne de la circulation biliaire et par le trouble de la circulation portale une bonne partie des symptômes constatés ; les autres s'expliquant par la viciation secondaire du fonctionnement hépatique, par la toxi-infection biliaire, ou par les auto-infections simultanées.

La pathogénie et la physiologie pathologique des ictères chroniques simples sont donc superposables à celles de la cholémie familiale et des cirrhoses biliaires et permettent de mieux comprendre encore les liens qui unissent, au double point de vue anatomique et clinique, les diverses affections composant la famille biliaire.

Angiocholites chroniques anictériques. (N°s 296, 301, 353.)

Les angiocholites chroniques anictériques établissent avec les ictères chroniques simples, la transition entre la cholémie familiale et les cirrhoses biliaires (voir *Exposé de titres*, p. 123). On y constate les mêmes antécédents familiaux que dans les ictères chroniques simples et, à l'ictère près, elles présentent les mêmes symptômes. Si l'ictère vrai fait défaut, ou du moins l'ictère permanent, on peut toutefois noter le plus souvent un *teint bilieux* ou *cholémique* plus ou moins marqué et les diverses *mélanodermies* révélatrices de la cholémie. Certains symptômes acquièrent ici, en raison de l'absence d'ictère, une importance plus grande : c'est ainsi que la *splénomégalie* peut être prise pour une splénomégalie primitive, que les *hématémèses* font aisément croire à l'ulcère stomacal (*pseudo-ulcère stomacal d'origine biliaire*), que la *fièvre* en impose souvent pour la tuberculose et le paludisme, que l'*origine biliaire d'une pleurésie intercurrente* peut être méconnue.

Les *lésions* sont vraisemblablement les mêmes que dans les ictères chroniques simples; toutefois l'angiocholite est sans doute moins complètement oblitérante et la perméabilité, conservée, des voies biliaires explique en partie l'absence d'ictère. La *pathogénie* de ces angiocholites chroniques est, sauf sur ce point, la même que celle des ictères chroniques simples et les faits de *splénomégalie méta-ictérique* que nous avons observés (voir ci-dessous) permettent de la bien comprendre.

Comme nous l'avons montré en 1900, l'absence d'ictère peut également s'observer dans les *angiocholites aiguës*.

Dans l'un et l'autre cas, si la cholémie existe souvent, elle peut toutefois elle-même ne pas dépasser le taux physiologique. C'est que, quelque intime que soit la relation qui existe entre l'angiocholite, la cholémie et l'ictère, cette relation n'est toutefois pas absolue. Ces faits sont, à cet égard, à rapprocher de certains cas de cholémie familiale ou de cirrhoses biliaires, où la cholémie et l'ictère font également défaut.

Splénomégalies méta-ictériques (N°s 301, 341, 343, 353, et *thèse de Mlle Kalita*[1]).

L'étude que nous avions faite en 1901 des splénomégalies méta-ictériques (voir *Exposé de titres*, p. 108) peut actuellement être complétée grâce aux faits qu'il nous a été donné d'observer avec Lereboullet.

Ces splénomégalies sont des splénomégalies en apparence primitives, en réalité secondaires à une angiocholite latente au moment de l'examen, mais s'étant traduite auparavant par de l'*ictère*. Celui-ci, dans la majorité des cas, a été intense et a duré plusieurs mois. Puis, complètement remis, en apparence, les sujets gardent une *splénomégalie*, ordinairement latente, qui n'est constatée qu'à l'occasion d'un autre symptôme (dyspepsie, hématémèses, albuminurie, etc.) et souvent alors considérée comme le phénomène principal. A ce moment on peut constater, outre cette splénomégalie parfois très marquée, une teinte pâle ou jaunâtre des téguments (*teint cholémique*) avec ou sans pigmentations surajoutées, des *urines légèrement urobiliniques*, un *sérum nette-*

1. Mlle Kalita. *Les splénomégalies méta-ictériques*. Thèse doct., Paris, 1902.

ment cholémique. Dans ces cas, la cholémie est analogue, comme intensité, à celle observée dans la cholémie familiale, avec ou sans lithiase biliaire. Toutefois, il n'y a quelquefois pas de cholémie pathologique, au moins momentanément et, dans un cas où, par deux fois, fut notée, il y a deux ans, l'existence d'une cholémie assez accusée, deux dosages récents, faits à quelques jours d'intervalle, ont donné seulement les chiffres de 1/36000 et 1/32000.

D'autres symptômes peuvent se rencontrer, superposables à ceux que l'on note dans la cholémie familiale (dyspepsie, rhumatisme, albuminurie, neurasthénie, etc.). Parmi eux les *hémorragies gastro-intestinales* sont particulièrement importantes à signaler; elles donnent lieu à la symptomatologie du pseudo-ulcère stomacal et peuvent être mortelles. Comme les *hémorroïdes*, auxquelles elles sont parfois associées, elles témoignent de l'existence de l'hypertension portale.

Cet ensemble de symptômes permet le *diagnostic* avec les autres splénomégalies, et notamment avec l'anémie splénique et la maladie de Banti (voir p. 83), la lymphadénie splénique, les tumeurs de la rate, les splénomégalies tuberculeuses, etc.

Les *altérations* que nous avons constatées expliquent les symptômes observés. Dans un cas où la mort survint du fait d'hématémèses dues à une varice stomacale rompue, le foie, quoique d'apparence normale et non hypertrophié, présentait histologiquement des lésions angiocholitiques et celles-ci avaient amené l'hypertension portale par un double mécanisme, d'une part, les canaux biliaires enflammés, doués d'une paroi conjonctive hypertrophiée, avaient comprimé dans les espaces portes les veinules adjacentes dont la lumière avait pris de ce fait une forme en croissant, d'autre part en quelques points, l'angiocholite s'était compliquée d'espace-portite totale et les voies sanguines comme les voies biliaires, sous l'action du processus inflammatoire s'étaient oblitérées. De cette hypertension portale avaient découlé et la splénomégalie et les hématémèses. La splénomégalie était certainement surtout la conséquence de la *congestion passive*, comme le prouvent et la rétrocession de la rate du fait des hématémèses et ses lésions anatomiques et l'examen bactériologique, qui a montré l'infection du tissu hépatique et, au contraire, la stérilité de la pulpe splénique.

Les splénomégalies méta-ictériques sont donc bien sous la dépendance des lésions des voies biliaires. Celles-ci peuvent être interprétées, soit comme étant les *séquelles d'une angiocholite aiguë* ayant évolué à l'époque où a existé l'ictère, soit comme indiquant une *angiocholite chronique en évolution* ayant présenté lors de l'ictère une phase plus active; certains caractères des lésions, l'examen bactériologique et les symptômes cliniques concordent pour faire admettre cette dernière interprétation.

L'angiocholite s'est accompagnée d'ictère initial ayant disparu secondairement, mais ce caractère mis à part, les splénomégalies méta-ictériques ne diffèrent pas de l'ictère chronique splénomégalique, où l'ictère demeure permanent. On peut en rapprocher également certaines *splénomégalies anté-ictériques*, où l'angiocholite a entraîné la splénomégalie antérieurement à l'ictère et certaines *spléno-*

mégalies anictériques, où l'angiocholite évolue sans s'accompagner à aucun moment d'ictère. Toutes ces splénomégalies, reliées les unes aux autres par des transitions, montrent la fréquence de l'origine biliaire des splénopathies (Voir Rate hépatique, p. 81) et établissent le rôle considérable de l'hypertension portale dans leur production.

Cirrhoses biliaires (N°s 261, 267, 341, 343, 350, 354).

Précédemment (*Exposé de titres*, p. 108), nous avons très complètement relaté l'ensemble de nos recherches sur les cirrhoses biliaires; la conception que nous défendions a été développée au même moment dans la thèse de notre élève Lereboullet et depuis nous avons vérifié et complété les données alors établies. Nous avons déjà fait allusion dans les chapitres antérieurs à plusieurs de ces recherches et nous nous contenterons de résumer ici les quelques points nouveaux ayant trait directement aux cirrhoses biliaires, que nos travaux depuis 1901 nous ont permis d'établir.

Étiologie. — Maintes fois nous avons vérifié la fréquence des *antécédents biliaires* héréditaires et personnels chez les malades atteints de cirrhose biliaire, antécédents qui montrent bien le rôle du terrain.

Mais, en outre, dans quelques cas, nous avons pu mettre en relief le rôle étiologique de la *fièvre typhoïde*. Nous avons rapporté cinq observations dans lesquelles cette maladie a précédé, à plus ou moins long intervalle, la cirrhose; dans l'un d'eux le séro-diagnostic a bien montré le rôle de l'infection éberthienne. Dans deux de ces cas, les antécédents biliaires familiaux ou personnels faisaient défaut; peut-être s'agit-il là de faits d'exception, peut-être les malades nous ont-ils insuffisamment renseignés sur leurs antécédents, mais on peut se demander également si l'*hétéro-infection* nécessite les mêmes conditions de terrain que l'*auto-infection*, cause habituelle des cirrhoses biliaires· le rôle de la fièvre typhoïde n'en apparaît dans ces faits que plus nettement.

Symptomatologie. — La plupart des symptômes des cirrhoses biliaires se superposent à ceux que nous venons de décrire dans la cholémie familiale et les ictères chroniques simples.

La cholémie y est toutefois beaucoup plus marquée et la cholémimétrie nous a montré que *la teneur en bilirubine du sérum y varie de* 1/1240 *à* 1/8000; encore ce dernier chiffre fait-il exception, correspondant à un cas de cirrhose biliaire éberthienne, dans lequel l'ictère, quoique réel, restait fort léger. Même en tenant compte de ce cas, d'après les onze faits où la cholémie a pu être dosée, *le chiffre moyen de la bilirubine contenue dans le sérum est de* 1/3000, alors qu'il n'est que de 1/6700 dans les ictères chroniques simples et de 1/17000 dans la cholémie familiale.

A cette cholémie plus intense, correspond un *ictère* plus marqué, accompagné le plus souvent de *cholurie*, avec ou sans urobilinurie, celle-ci parfois pouvant se substituer à la cholurie, lorsque la cholémie est relativement peu intense. Les *troubles objectifs du foie et de la rate*, plus accusés également que dans les affections biliaires précédemment étudiées, sont tels que nous les avons décrits.

Nous avons, à diverses occasions, étudié *les troubles du fonctionnement hépatique* et ce sont des cirrhoses biliaires, surtout, qui nous ont permis d'analyser le diabète par anhépatie dans les cirrhoses, d'autres nous ayant fourni des exemples nets d'hyperhépatie.

Grâce à l'*opsiurie*, à la *splénomégalie*, aux *hémorroides*, à la *circulation supplémentaire abdominale*, aux *hémorragies gastro-intestinales*, nous avons pu étudier complètement le *syndrome d'hypertension portale* légère existant souvent dans les cirrhoses biliaires.

Nous avons analysé les divers *symptômes viscéraux* ou *périphériques* que l'on peut observer et nous avons, à nouveau, insisté, en nous basant sur 40 observations, sur la *déformation hippocratique des doigts*; enfin, nous avons vérifié l'influence manifeste des cirrhoses biliaires sur le développement et l'*infantilisme* qui peut en résulter.

Formes. — La division proposée par nous en 1900 et qui a servi de base à la thèse de Lereboullet doit être maintenue. Il y a lieu d'admettre : 1° une *cirrhose biliaire commune*, hépato-splénomégalique ou maladie de Hanot; 2° une *cirrhose biliaire splénomégalique* ou hypersplénomégalique; 3° une *cirrhose biliaire hépatomégalique*. microsplénique ou asplénomégalique; 4° une *cirrhose biliaire atrophique*, exceptionnelle, que cette atrophie existe d'emblée, ou qu'elle succède à une phase d'hypertrophie (*cirrhose biliaire atrophique post-hypertrophique*).

Parmi les modalités cliniques qui peuvent exister dans l'une ou l'autre de ces formes, une place doit être réservée aux *cirrhoses biliaires avec diabète*; celui-ci revêt tantôt, mais exceptionnellement, le type du diabète par hyperhépatie, tantôt celui du diabète par anépathie. Il existe également certains cas, très rares à la vérité, mais bien établis, de *cirrhoses biliaires anictériques*. Si l'ictère représente donc un des symptômes capitaux des cirrhoses biliaires, il peut faire défaut et la cholémie est alors moins accusée; ces faits se rapprochent de ceux d'angiocholite chronique anictérique dont nous parlons plus haut.

Anatomie pathologique. — L'étude anatomo-pathologique des cirrhoses biliaires a particulièrement retenu notre attention et nous avons dans plusieurs travaux montré qu'il n'y a pas seulement *hypertrophie du foie et de la rate*, mais *hypertrophie de la plupart des organes*, notamment du pancréas et des reins; c'est en partie sur ces constatations que nous nous sommes basés pour discuter l'action hypertrophiante de la cholémie.

L'*étude histologique* nous a permis, en nous basant tant sur des cas peu avancés que sur des cas anciens, de suivre l'*évolution des lésions* : à l'*angiocholite pure, embryonnaire* ou *scléreuse* qui caractérise les cas les plus simples, succède l'*angiocholite avec espace portite secondaire* dans laquelle, suivant les cas, on peut également noter la prédominance des lésions embryonnaires ou des lésions scléreuses; enfin il peut y avoir *espace-portite avec cirrhose*, qui réalise alors les divers aspects commu-

nément décrits ; à ce stade, aux lésions des canaux biliaires sont associées des lésions veineuses et artérielles marquées, mais on peut encore souvent mettre en relief la prédominance des lésions d'angiocholite et de périangiocholite avec tendance à l'oblitération des voies biliaires ; nous avons d'ailleurs déjà insisté sur la fréquence et l'importance de l'*angiocholite oblitérante* dans ces cas. Ces lésions rapprochées de celles observées dans les *cirrhoses biliaires avec lithiase* et les *cirrhoses avec abcès*, qui leur sont à bien des égards superposables, montrent bien que l'*angiocholite est la lésion initiale*.

L'examen microscopique de la *rate* a mis en évidence la prédominance des lésions congestives ; celui du *pancréas* l'existence fréquente d'une cirrhose pancréatique associée.

Pathogénie. — Nous n'insisterons pas à nouveau sur les nombreux arguments que nous avons fait valoir à l'appui de l'origine infectieuse des cirrhoses biliaires et que nous avons résumés en 1901. Mais, les recherches que nous avons poursuivies depuis lors, grâce à tout un ensemble de constatations anatomiques, bactériologiques et cliniques, nous permettent actuellement de mieux préciser cette pathogénie. Les cirrhoses biliaires sont d'origine *infectieuse*, et si cette infection est parfois une *hétéro-infection* (cirrhose biliaire éberthienne) elle est, dans la règle, une *auto-infection* due aux germes anaérobies ou aérobies autochtones. Celle-ci se développe à la faveur de la *diathèse d'auto-infection* que nous avons décrite L'infection envahit les fines voies biliaires et de *cavitaire* devient *pariétale*, puis *interstitielle*, déterminant des lésions embryonnaires ou scléreuses du canal biliaire puis de tout l'espace-porte dont le mode de développement se comprend bien d'après les constatations anatomiques que nous avons plus haut résumées.

Ces lésions, par leurs conséquences sur la circulation biliaire, sur la circulation portale, sur le fonctionnement hépatique, expliquent la plupart des symptômes constatés, les autres étant dus à la toxi-infection biliaire ou aux autres infections canaliculaires simultanées.

Parmi les symptômes dont nous avons pu fixer le mode de production, la *splénomégalie* a été l'objet d'études spéciales (voir *rate hépatique, maladie de Banti*, p. 81 et 83) et nous avons pu mettre en relief, outre le rôle de l'*infection* et de la *congestion passive*, celui de la *cholémie* ; toutefois c'est la *congestion passive* qui nous paraît avoir sur sa genèse l'influence prépondérante.

Cirrhoses biliaires d'origine éberthienne. (N° 350.)

Le bacille d'Eberth, de même que les bactéries normales des voies biliaires, semble capable de donner naissance aux diverses formes anatomo-pathologiques de l'angiocholite, c'est-à-dire aux formes *catarrhales, purulentes, lithogènes* et *cirrhogènes*. Ci-dessus, nous avons relaté un exemple d'*angiocho-*

lite catarrhale aiguë d'*origine éberthienne* (p. 14); précédemment nous avons prouvé l'existence d'une *angiocholite purulente éberthienne* et d'une *lithiase biliaire eberthienne* (*Exposé*, p. 95). La cirrhose biliaire parait susceptible, elle aussi, de relever de l'action du bacille typhique.

Nous avons pu, en effet, avec Lereboullet, réunir cinq observations dans lesquelles la fièvre typhoïde avait précédé, à plus ou moins long intervalle, les premiers symptômes de la cirrhose biliaire; par son intensité, elle constituait un antécédent important, parfois même le seul noté et nous avons dit tous les arguments qui militaient en faveur du rôle du bacille d'Eberth dans ces cas; dans un d'entre eux, le séro-diagnostic, pratiqué 10 ans après la fièvre typhoïde, a été nettement et fortement positif.

Ici, comme dans nos autres observations, la cirrhose ne s'est produite le plus souvent qu'à la faveur d'une prédisposition familiale ou personnelle. Pourtant, celle-ci a paru, parfois, faire complètement défaut, notamment dans deux de ces faits et nous avons pu, à leur propos, nous demander si l'hétéro-infection nécessitait les mêmes conditions de terrain que l'auto-infection, cause habituelle des cirrhoses biliaires. Sans doute la prédisposition antérieure ne peut que favoriser le développement de l'infection biliaire éberthienne et nous avons observé des cas d'angiocholécystite simple ou lithogène où son rôle était évident, mais, dans les cas de cirrhose post-typhique où ce rôle est nul ou peu accusé, celui de la fièvre typhoïde n'apparaît que plus nettement.

Doigt hippocratique dans les cirrhoses biliaires. (N° 267.)

Complétant la description que nous avions donnée, le premier, des doigts hippocratiques dans les cirrhoses biliaires (*Exposé de titres*, p. 117), nous en avons fait en 1902 une étude détaillée, en nous basant sur 40 observations. Nous avons montré que cette déformation pouvait revêtir divers aspects : doigts carrés, doigts nettement hippocratiques, doigts avec ongles d'oiseau, doigts hippocratiques associés au rhumatisme biliaire chronique, d'où déformation simultanée des extrémités osseuses articulaires. Nous avons, à ce propos, fait remarquer que, lorsque cette association existait, elle résultait seulement de la coïncidence du rhumatisme biliaire déformant et de l'hippocratisme digital; aussi, bien qu'associés souvent, ces deux ordres de déformations ne doivent pas être confondus dans une description commune.

Il s'agit, dans ces cas, d'un trouble trophique des parties molles, les lésions osseuses étant minimes ou nulles; la radiographie dans un cas, dans un autre l'étude directe du doigt, prélevé à l'autopsie, nous l'ont montré nettement.

La relation causale entre ces déformations et les cirrhoses biliaires n'est pas douteuse et nous avons vu dans deux cas la déformation s'accentuer avec les progrès de l'affection hépatique.

Deux éléments pathogéniques sont susceptibles d'intervenir : infection et cholémie. Il est difficile de préciser leur rôle respectif; il semble toutefois que la toxi-infection a une influence assez importante; la coexistence fréquente de ces déformations avec celle du rhumatisme biliaire déformant est en aveur de cette interprétation.

Lithiase biliaire (N°ˢ 285, 331, 352).

Sans consacrer d'étude d'ensemble à la lithiase biliaire, nous avons, dans un grand nombre de nos publications, étudié divers points de son histoire.

Nous avons montré les liens qui l'unissent aux autres affections composant la famille biliaire et notamment à la cholémie familiale. Il est, en effet, constant de

retrouver chez les lithiasiques les signes de la cholémie familiale ; quelques-uns d'entre eux font même partie de la symptomatologie habituelle de la lithiase (teint bilieux, dyspepsie, troubles nerveux, etc.). Nous avons établi la signification de cette association, traduisant l'existence d'une angiocholite intra-hépatique minime, associée à la cholécystite lithogène. L'observation clinique nous avait même paru établir que, chez les sujets atteints de lithiase, la cholémie était souvent plus marquée que chez ceux atteints seulement de cholémie simple familiale. C'est ce que la cholémimétrie nous a permis, avec Lereboullet, de vérifier. Chez quatorze sujets atteints de lithiase évidente, nous avons trouvé *une proportion de bilirubine dans le sérum allant de* 1/26700 *à* 1/7900, alors que dans la cholémie simple familiale, sans lithiase, elle varie de 1/36000 à 1/9200. Aussi, *le chiffre moyen de la bilirubine contenue dans le sérum atteint-il* 1/15000 au lieu de 1/17000. La cholémimétrie établit donc, de manière précise, que, dans la cholémie familiale avec lithiase, la proportion de bilirubine contenue dans le sang est communément un peu plus grande que lorsque la cholémie familiale existe seule.

Quelles sont les causes qui rendent ainsi la cholémie plus accusée chez les sujets atteints de lithiase biliaire? Rien ne permet de supposer que la cholémie ait été chez eux d'emblée plus marquée, antérieurement à tout accident lithiasique. L'interrogatoire apprend que le teint jaune s'est accentué à la suite des crises de lithiase et ce sont au surplus les malades ayant eu des coliques hépatiques répétées qui présentent une cholémie relativement intense. Il y a donc lieu d'établir un rapport de cause à effet entre les crises lithiasiques et l'augmentation du degré de la cholémie. C'est que, même alors que les crises de colique hépatique ne créent pas d'obstruction définitive, elles entraînent temporairement un arrêt de la circulation biliaire qui facilite l'ascension des germes et peut exalter leur virulence. De ce fait, l'infection intra-hépatique est aggravée, des lésions d'angiocholite plus marquées en sont la conséquence, d'où une cholémie plus intense.

D'autres symptômes traduisent, d'ailleurs, dans la lithiase, l'existence de lésions biliaires intra-hépatiques. Et à côté de ceux qui relèvent de la toxi-infection ou de la cholémie, il en est qui sont la conséquence de l'hypertension portale due à ces lésions. Nous avons pu établir la fréquence des *hémorroïdes* dans la lithiase biliaire (17 cas sur 20, soit 85 pour 100). De même il n'est pas rare d'y observer des *hémorragies gastro-intestinales*, réalisant le syndrome du *pseudo-ulcère stomacal d'origine biliaire*, ou simulant le cancer stomacal ou intestinal. La *splénomégalie* s'y rencontre fréquemment, soit temporaire au cours d'une crise de colique hépatique[1] (et alors souvent accompagnée de *splénalgie*), soit permanente, et pouvant alors diminuer ou augmenter, suivant qu'existent ou non des hémorragies gastriques ou hémorroïdaires.

Nous avons également pu vérifier l'existence de symptômes traduisant l'atteinte

1. Les hémorroïdes, elles aussi, subissent souvent une recrudescence marquée au moment des crises de coliques hépatiques. C'est qu'alors, du fait de l'obstruction momentanée des voies biliaires, la bile s'accumule dans la cavité de celles-ci et les distend, d'où compression des branchioles veineuses dans les espaces et augmentation de l'hypertension portale.

du *fonctionnement hépatique* et notamment la fréquence du *diabète par anhépatie.*

Toutes ces constatations permettent donc de conclure que, dans la lithiase biliaire, tout ne se borne pas à la lésion vésiculaire; il y a simultanément une angiocholite intra-hépatique qui, antérieure aux premiers accidents lithiasiques, est secondairement aggravée par eux.

L'angiocholite intra-hépatique et la cholécystite lithogène sont quelquefois la conséquence d'une *hétéro-infection,* notamment par le bacille d'Éberth. Dans la grande majorité des cas, elles découlent d'une *auto-infection* par les germes autochtones des voies biliaires, anaerobies strictes et facultatives telles que le colibacille. Cette auto-infection, sourde et latente, d'ordinaire, antérieurement aux crises de colique hépatique est capable, cependant, d'offrir un épisode aigu, c'est-à-dire d'occasionner un *ictère catarrhal* et, d'après nos observations, un tel épisode est loin d'être rare dans les antécédents des lithiasiques, contrairement à ce que l'on a affirmé.

Neurasthénie biliaire. (N° 304.)

Nous avons observé un grand nombre de cas de neurasthénie, qualifiés de *neurasthénie gastrique* ou de *neurasthénie primitive* et dont nous avons pu, avec Lereboullet, mettre en relief l'origine biliaire déjà établie par nous antérieurement pour certains cas (*Exposé de titres*, p. 122).

Il s'agit en effet de malades atteints de cholémie familiale ou d'une autre des affections de la famille biliaire et présentant des antécédents héréditaires à la fois biliaires et névropathiques. La neurasthénie se traduit chez ces malades par une *lassitude* presque constante, une *incapacité de travail* parfois absolue, une *aboulie* plus ou moins complète; elle s'accompagne souvent de *migraine* et notamment de *migraine ophtalmique*, de *somnolences*, de névralgies diverses, parfois d'*impuissance génitale*. Elle affecte en outre une allure assez spéciale du fait de la tendance à la tristesse, souvent marquée, qui en fait une *neurasthénie à forme mélancolique*. Les malades ont également des troubles dyspeptiques, sont sujets à la constipation, à l'entérite membraneuse, aux douleurs articulaires, etc. Ils ont souvent le teint cholémique, avec ou sans pigmentations surajoutées; ils présentent parfois des troubles objectifs du côté du foie et de la rate; il ont en général de l'urobilinurie; enfin, l'examen du sang montre chez eux une cholémie plus ou moins marquée. On peut donc facilement reconnaître, pour peu qu'on pense à en rechercher les signes, l'existence d'une affection biliaire et l'interrogatoire montre que celle-ci est bien antérieure aux premiers symptômes nerveux.

Il est par suite vraisemblable que, jointe à la prédisposition nerveuse du sujet, elle joue un rôle capital dans la production de la neurasthénie.

Le traitement justifie d'ailleurs cette hypothèse et c'est en agissant d'abord sur la maladie des voies biliaires, puis sur l'état névropathique et non sur celui-ci seulement, que l'on peut, dans bien des cas, obtenir, sinon la guérison de la maladie causale, du moins la disparition temporaire ou définitive des symptômes neurasthéniques.

Origine biliaire de la mélancolie (N° 305).

La nature de la mélancolie reste encore obscure, malgré les très nombreux travaux qui lui ont été consacrés. Séparée de la neurasthénie et des états mélancoliques secondaires, elle est, en général, considérée comme une maladie autonome, mais

d'origine le plus souvent indéterminée. Or, les recherches que nous avons poursuivies avec Lereboullet et Cololian sur plus de cinquante cas de mélancolie, tant en ville qu'à l'hôpital, ont établi que celle-ci est presque toujours, sinon toujours, liée à une affection des voies biliaires entraînant la cholémie.

L'*enquête étiologique*, lorsqu'elle est possible, peut révéler, tant chez le malade que chez ses ascendants, l'existence d'antécédents biliaires (ictère passager ou permanent, coliques hépatiques, signes révélateurs de la cholémie).

L'*examen clinique* montre, en même temps que les symptômes de la mélancolie (*mélancolie hypocondriaque, mélancolie anxieuse, mélancolie stupide, mélancolie intermittente, etc.*), des symptômes nombreux dus à la cholémie familiale et dont quelques-uns avaient d'ailleurs frappé les observateurs. Le facies est souvent pâle, mat ou jaune, les pigmentations sont fréquentes, les phénomènes dyspeptiques, la constipation sont habituels, les hémorroïdes ne sont pas rares; il existe assez souvent de la bradycardie, les urines sont fréquemment urobilinuriques et quelquefois choluriques; si l'on recherche l'état du sérum, il est ordinairement assez riche en pigments biliaires.

Dans un cas de mélancolie anxieuse observé par nous, la malade, dont la cholémie était évidente (elle atteignait une proportion de bilirubine égale à 1/15000), mourut en hépatique, dans le coma hypothermique, et l'examen histologique du foie montra des lésions très prononcées des voies biliaires et du parenchyme hépatique (angiocholite chronique avec espace portite et stéatose péri-portale accusée).

Le rôle des affections des voies biliaires dans la production des troubles mentaux de la mélancolie nous semble donc capital et cette notion de l'*origine biliaire de la mélancolie* peut guider le traitement, visant d'abord la maladie biliaire causale et ensuite seulement, l'état nerveux.

Fièvre biliaire (N° 366).

L'étude de la fièvre dans les infections biliaires aiguës et chroniques nous a permis d'ajouter quelques données nouvelles à celles résumées en 1901 (*Exposé de titres*, p. 120). Nous y avons constaté avec une fréquence particulière l'*inversion thermique* avec hyperthermie, avec hypothermie, ou avec alternances d'hypo et d'hyperthermie.

Nous avons rencontré aussi, dans plusieurs cas, la *monothermie* décrite plus loin, faisant suite à l'inversion thermique, la précédant, ou enfin existant à l'état isolé.

Enfin, nous avons observé parfois des accès de fièvre intermittente hépatique typiques, considérés comme des accès de fièvre palustre, alors que l'interrogatoire et l'examen permettaient de rattacher à l'infection biliaire ces accès fébriles. Il y a donc un *pseudo-paludisme* d'origine biliaire qu'il importe de savoir reconnaître et que nous nous proposons d'étudier prochainement plus complètement.

Rhumatisme biliaire (N° 328).

Nous avons observé, depuis 1901 (*Exposé de titres*, p. 122), de nombreux faits montrant le rôle des infections biliaires aiguës et chroniques dans la production des diverses formes de rhumatisme.

Le *rhumatisme articulaire aigu* peut leur être consécutif, comme nous l'avons établi par un ensemble d'arguments cliniques, anatomiques et bactériologiques.

Plus souvent, il s'agit de *rhumatisme subaigu* ou *chronique*, caractérisé par de simples arthralgies ou des myalgies.

Enfin, il est des cas de rhumatisme biliaire revêtant soit l'allure du *rhumatisme chronique fibreux* avec atrophie musculaire marquée, soit celle du *rhumatisme chronique déformant*. Et ces faits contribuent à établir l'origine infectieuse du rhumatisme chronique.

Le rhumatisme *à porte d'entrée biliaire* peut donc être assez souvent rencontré et mérite de prendre une place importante parmi les rhumatismes infectieux.

Angine de poitrine biliaire (N°s 304, 314).

Parmi les causes toxi-infectieuses de l'angine de poitrine, une place doit être faite aux infections biliaires, dans lesquelles on peut voir survenir un syndrome angineux nettement caractérisé. Nous l'avons observé avec Lereboullet dans certains cas d'angiocholite fébrile traduisant une infection biliaire accusée et également dans d'autres, ressortissant à la cholémie familiale ou à la lithiase biliaire où l'infection restait légère; nous l'avons enfin vu apparaître dans un cas de cirrhose biliaire.

L'angine de poitrine peut avoir tous les caractères cliniques de l'angine grave et rappeler celle que l'on a si souvent attribuée à la sténose coronarienne et qui est due, en réalité, selon nous, à la névrite urémique du plexus cardiaque (*Exposé de titres*, p. 128). Elle peut être légère et s'accompagner de symptômes névropathiques, liée, alors, moins à l'infection biliaire qu'à la neurasthénie secondaire; même dans ces cas, les symptômes sont parfois assez intenses pour faire croire à tort à une angine organique.

Le rôle de la toxi-infection biliaire doit être rapproché de celui de certaines toxi-infections générales telles que la grippe et le paludisme, souvent incriminées dans la production de l'angine de poitrine.

Pleurésies biliaires (Nos 259, 283, 296, 328 et *Thèse de Carlet*[1].)

Entre les complications à distance que peuvent entraîner les infections biliaires aiguës ou chroniques, la pleurésie doit occuper une place importante et, avec Lereboullet, nous en avons rapporté à deux reprises des observations démonstratives.

Toutes les variétés d'infections biliaires peuvent entraîner cette complication. Les *angiocholécystites aiguës catarrhales* en sont parfois la cause et nous l'avons rencontrée dans l'ictère catarrhal, soit pendant l'évolution même de celui-ci, soit alors qu'il était en apparence terminé (*pleurésies para-ictériques* et *pleurésies méta-ictériques*). Les conditions étiologiques de ces pleurésies, le siège ordinaire à droite, le caractère bilieux de l'épanchement, les résultats négatifs de l'inoculation au cobaye permettent de les séparer des pleurésies tuberculeuses.

Dans les *angiocholécystites aiguës suppuratives*, les complications pleurales, quoique rarement signalées, existent et présentent divers degrés de gravité, en relation avec le degré de l'infection biliaire causale, qu'il y ait ou non obstruction calculeuse favorisant la suppuration des voies biliaires. Tantôt la pleurésie survient sans aucune effraction du diaphragme, tantôt elle résulte d'une inoculation directe de la plèvre à travers le diaphragme perforé.

La pleurésie peut également s'observer au cours des *angiocholécystites chroniques, simples, lithogènes* ou *cirrhogènes*. Nous l'avons notée dans la cholémie simple familiale, l'ictère chronique simple, les cirrhoses biliaires : c'est ordinairement une pleurésie sèche, exceptionnellement une pleurésie avec épanchement. Enfin, nous en avons rencontré plusieurs cas survenus dans la *lithiase biliaire*, à la suite d'une crise de colique hépatique.

Au point de vue *pathogénique*, ces pleurésies, que nous avons rapprochées des pleurésies appendiculaires décrites par le professeur Dieulafoy, paraissent, comme elles, de gravité différente, suivant la gravité de l'infection causale; comme elles, elles siègent le plus souvent à droite. Si, dans quelques cas, on peut invoquer une propagation par voie sanguine, elles semblent, plus souvent, résulter d'une propagation plus directe par voie lymphatique à travers le diaphragme. La pathogénie de ces pleurésies est analogue à celle invoquée par nous avec Garnier pour expliquer la symphyse péricardo-périhépatique et l'apparition de pleurésies ou de péricardites au cours des pyopérihépatites (*Exposé*, p. 68). Il est aussi des cas où la plèvre est inoculée directement par effraction.

Les pleurésies biliaires représentent donc un groupe important de pleurésies *non*

1. Carlet. *Les pleurésies biliaires*. Thèse de Paris, 1901

tuberculeuse, qui vient s'ajouter à celles déjà connues (pleurésies pneumococciques, pleurésies typhoïdiques, rhumatismales, etc.). Toutefois, il faut bien savoir que toute pleurésie se montrant au cours d'une affection biliaire n'est pas nécessairement indépendante de la tuberculose; la colique hépatique, notamment, peut agir à la façon d'un traumatisme et favoriser, ainsi que nous l'avons établi, l'éclosion d'une pleurésie tuberculeuse.

Flux bilieux et vomissements périodiques (N°s 284, 329).

Parmi les symptômes révélateurs de la cholémie familiale et des autres affections biliaires, un des plus significatifs, comme nous l'avons montré avec Lereboullet, est l'existence de flux bilieux. Ces flux bilieux peuvent survenir à l'état isolé, sans autres symptômes concomitants. Il s'agit tantôt de vomissements bilieux, tantôt de flux bilieux intestinaux. Ces flux bilieux apparaissent à date irrégulière, ou reviennent périodiquement. Parfois, lorsqu'il s'agit de vomissements bilieux, il y a simultanément décoloration temporaire des matières fécales.

A côté des *flux bilieux simples*, on peut en observer qui s'accompagnent de phénomènes précurseurs, dont le plus important est la migraine (*migraine avec flux bilieux*). Un autre type clinique est caractérisé par la coexistence des flux bilieux avec des *douleurs abdominales* plus ou moins violentes, *hépatalgiques* ou *splénalgiques* et avec des *phénomènes généraux fébriles* qui peuvent être fort intenses. Ainsi constitués, les flux bilieux forment un véritable syndrome et réalisent parfois le tableau clinique des *vomissements périodiques* ou *cycliques* de l'enfance, dont l'étiologie est encore mal précisée et que, d'après nos observations, nous considérons comme le plus souvent d'origine hépatique. Notre opinion a d'ailleurs été récemment confirmée, dans une discussion à la Société de Pédiatrie, par M. Richardière. Leur coexistence, relativement fréquente, avec l'appendicite, n'est nullement en opposition avec notre opinion, cette affection se développant sur le terrain de la cholémie familiale (voir p. 36).

Le rôle du foie dans leur production est prouvé par l'existence, antérieure aux flux bilieux, de divers signes révélateurs de la cholémie familiale, par la présence d'autres symptômes associés aux flux bilieux et notamment par l'hépatalgie ou la splénalgie, enfin par le degré, souvent assez marqué, de la cholémie révélée par l'examen du sérum. Il est donc impossible de nier leur relation étiologique étroite avec la cholémie familiale et les autres affections biliaires. Nous les avons, au point de vue de la physiologie pathologique, considérés comme représentant un symptôme favorable, un phénomène défensif, grâce auquel la bile formée en excès est rejetée au dehors, cette chasse biliaire facilitant, en outre, la désinfection de l'arbre biliaire.

Pseudo-ulcère stomacal d'origine biliaire (N°s 285, 297).

Avec Lereboullet, nous avons décrit, en 1902, un syndrome rappelant de très près l'ulcère stomacal et dû à la superposition, chez des malades atteints d'affections biliaires avérées ou latentes, de douleurs stomacales dues à la dyspepsie hyperpeptique et d'hématémèses (avec ou sans melæna) relevant de l'hypertension portale.

Chez ces malades, le diagnostic d'ulcère stomacal est communément porté. Pourtant, il n'y a pas ulcère au sens que l'on donne à ce mot, mais *varice ulcérée*, comme le prouvent les constatations cliniques et anatomiques que nous avons faites.

Le *diagnostic clinique* peut ordinairement être fait en se basant sur les signes que nous avons indiqués. Les *douleurs*, même si elles sont précoces, ne se produisent pas immédiatement après le repas; les *hématémèses*, si elles sont abondantes, sont constituées par du sang veineux rouge foncé et non par du sang artériel.

L'examen objectif peut révéler une hypertrophie hépatique et surtout une *splénomégalie*, susceptible de rétrocéder après les hémorragies et qui montre bien le rôle de l'hypertension portale dans la production de celles-ci. Souvent, d'ailleurs, on constate également la présence d'*hémorroïdes*, saignantes ou non, dues à la même cause. Enfin on peut relever divers symptômes révélateurs d'une affection biliaire qui permettent, joints aux autres signes, d'éviter la confusion avec l'ulcère stomacal vrai.

Les faits de cet ordre sont loin d'être exceptionnels : nous les avons rencontrés, soit au cours de la *cholémie familiale*, soit dans la *lithiase biliaire*, où ils nous ont paru particulièrement significatifs, soit dans les *splénomégalies méta-ictériques*, les *ictères chroniques simples* ou les *cirrhoses biliaires*. C'est un fait de splénomégalie méta-ictérique qui nous a permis de préciser les caractères de la lésion gastrique, véritable *hémorroïde gastrique* ulcérée et de constater, au niveau du foie, les lésions minimes, mais réelles, commandant l'hypertension portale. Il était d'ailleurs comparable aux cas d'affections du foie d'origine veineuse et notamment de *cirrhose alcoolique hypertrophique anascitique*, dans lesquels nous avons vu évoluer cliniquement un pseudo-ulcère analogue, causé de même par la rupture d'une varice gastrique.

De ces faits de pseudo-ulcère, on doit rapprocher ceux dans lesquels l'hémorragie gastrique amène par ses caractères la confusion avec le cancer stomacal ou intestinal. Chez plusieurs malades atteints de lithiase biliaire, nous avons vu des *vomissements noirs* ou du *melæna* survenir sans douleurs associées et être considérés comme les signes révélateurs d'un néoplasme, alors que l'évolution a prouvé qu'il s'agissait d'hémorragies symptomatiques de l'affection biliaire.

Ces faits constituent, à notre avis, un chapitre important de la pathologie gastrique, en raison des erreurs de diagnostic et de traitement auxquelles ils peuvent

donner lieu et nous croyons que le diagnostic, soit d'ulcére vrai de l'estomac, soit d'exulcération simple, sera moins souvent porté à mesure qu'on les connaîtra mieux. De même, nombre d'hématémèses actuellement rattachées à l'appendicite aiguë, parce qu'elles s'observent au cours de celle-ci, sont en réalité, la conséquence d'un pseudo-ulcère stomacal d'origine biliaire resté latent, l'affection biliaire causale coexistant avec l'appendicite.

MALADIES DU PANCRÉAS

Pancréas et diabète.

Dans un grand nombre de constatations anatomiques actuellement inédites, nous avons pu fixer certains points de l'histoire du diabète et nous avons notamment vérifié l'importance fréquente des lésions pancréatiques, se présentant souvent avec les caractéres d'une sclérose, ayant son point de départ dans les voies d'excrétion de la glande. Sans doute, nous avons également retrouvé ces lésions de sclérose pancréatique, plus ou moins développées, dans d'autres cas où le diabète n'existait pas, notamment dans des affections biliaires où elles témoignaient de l'existence d'une auto-infection pancréatique évoluant parallèlement à l'auto-infection biliaire. Mais elles affectent souvent dans le diabète une particulière intensité (associées à des lésions des îlots de Langerhans plus ou moins marquées) et il est impossible de ne pas leur faire jouer un rôle important dans la production du diabète. Un fait, très complètement suivi par nous avec Lereboullet, il y a quelques mois, permet de préciser le mécanisme de production du diabète dans de tels cas. Il s'agissait d'une malade atteinte de diabète à forte glycosurie, ayant le rythme du diabète par hyperhépatie; elle avait d'ailleurs des antécédents hépatiques assez nets et elle présentait une hépatalgie manifeste, évoluant parallèlement à la glycosurie. L'autopsie montra, chez elle, une sclérose pancréatique étendue à tout l'organe, avec lithiase pancréatique et lésions multiples des voies d'excrétion; le foie était gros, mais son hypertrophie paraissait surtout réactionnelle, due au travail excessif qu'il avait eu à fournir, sans lésions porto-biliaires marquées.

Sans entrer dans le détail des lésions constatées dans l'un et l'autre organe, elles nous semblent établir le caractère primitif de la lésion pancréatique, secondaire de la lésion hépatique. La sclérose du pancréas amenant son insuffisance, l'hyperfonctionnement hépatique en a été la conséquence, entraînant secondairement l'hypertrophie de l'organe et commandant l'hépatalgie cliniquement constatée. Ce fait de diabète *pancréato-hépatique* prouve bien que la notion de l'hyperhépatie ne diminue nullement

l'importance des lésions pancréatiques ; elle permet au contraire de mieux saisir le mécanisme de leur action ; elle explique comment l'opothérapie pancréatique ne peut dans des cas semblables qu'amener une amélioration temporaire, sans faire rétrocéder les lésions trop profondes qui commandent la maladie.

MALADIES DE L'APPENDICE.

Nature de l'appendicite. (N°s 297, 329 et *thèse de Delion*[1].)

Il est reconnu actuellement que l'appendicite se développe plus particulièrement chez certains sujets prédisposés, appartenant souvent à la même famille et qu'elle coexiste fréquemment avec certaines affections telles que la dyspepsie hyperpeptique, l'entérite membraneuse, la cholécystite calculeuse, etc. Mais la nature de cette prédisposition, la signification de ces relations étiologiques avec les affections que nous venons d'énumérer restaient à préciser. Or, les recherches que nous poursuivons depuis plusieurs années avec Lereboullet, nous ont permis de comprendre ces associations diverses, d'expliquer la prédisposition à l'appendicite et de trouver dans la *diathèse d'auto-infection* (voir plus haut. p. 4) la raison fondamentale de la plupart des cas d'appendicite.

Les infections canaliculaires et pariétales réalisées du fait de cette diathèse sont multiples et si certaines d'entre elles restent latentes, d'autres peuvent être reconnues grâce à tout un ensemble symptomatique. Tels sont les signes traduisant l'existence de la cholémie simple familiale, ceux qui témoignent de troubles gastro-intestinaux (dyspepsie, entéro-colite, etc.), d'angines, de parotidites, etc. Or c'est chez des sujets présentant tout ou partie de ces symptômes que se voit toujours ou presque toujours l'appendicite.

Pour peu qu'on analyse avec soin son *étiologie*, on relève, en effet, l'existence antérieure d'une série d'accidents dont la parenté avec la diathèse d'auto-infection est établie. La *dyspepsie hyperpeptique* est particulièrement fréquente dans les antécédents des appendiculaires, non qu'elle soit la cause de l'appendicite, mais elle survient sur le même terrain qu'elle. L'*entérite membraneuse* dont l'association fréquente avec l'appendicite est hors de doute, ne saurait pas davantage être regardée comme la cause directe de celle-ci. Le lien qui existe entre les deux affections s'explique par la notion de la diathèse d'auto-infection.

Les *angines*, dont on a discuté le rôle étiologique, sont l'une des manifestations ordinaires de l'auto-infection digestive.

Mais ce sont surtout les relations de l'appendicite avec les *affections biliaires* qu'un interrogatoire un peu détaillé peut mettre en lumière. Nous les avons signalées dès 1900 et depuis, divers auteurs,

1. Delion. *Diathèse d'auto-infection et appendicite.* Thèse doct., Paris, 1904,

Kebr, Becker, Müller, etc., à l'étranger, le professeur Dieulafoy, en France, ont publié des observations confirmatives de cholécystites calculeuses ou suppurées associées à l'appendicite. Les faits très nombreux observés par nous montrent, d'une part, dans les antécédents de malades atteints d'appendicite, l'existence d'affections biliaires avérées (ictère catarrhal, litbiase biliaire, cholémie familiale), d'autre part, chez des sujets atteints d'angiocholite à ses divers degrés, des signes d'appendicite aiguë ou chronique. Selon nous, dans tous ces faits, *une cause unique tient sous sa dépendance angiocholite et appendicite*. Loin de se commander l'une l'autre, les deux affections obéissent à une même condition générale de terrain, consistant dans une prédisposition spéciale des sujets à l'auto-infection.

Ces diverses affections peuvent se retrouver non seulement chez les sujets atteints d'appendicite, mais chez les membres de leur famille, au même titre que l'appendicite. Ainsi s'explique le *caractere familial* de celle-ci, souvent mentionné; nous en avons observé quelques exemples fort suggestifs, montrant que d'autres auto-infections sont, en même temps que l'appendicite, héréditairement transmises.

Parmi les *symptômes* notés dans l'appendicite aiguë et chronique, il en est bon nombre qui sont moins le fait de l'appendicite que d'une autre auto-infection concomitante et notamment de l'auto-infection biliaire. Dans l'*appendicite chronique*, outre la *dyspepsie* et l'*entérite*, souvent rattachées à l'appendicite et dont nous avons déjà dit la signification, on a signalé le *teint mat* ou *jaunâtre* des sujets; il se superpose au *teint cholémique* de la cholémie familiale.

Les *troubles nerveux* mentionnés au cours de l'appendicite chronique et notamment la tendance à l'hypocondrie sont ceux rencontrés, dans la régle, chez les cholémiques. Et d'ailleurs l'examen attentif des sujets atteints d'appendicite chronique permet de retrouver chez eux tout ou partie des signes révélateurs de la cholémie familiale.

L'étude des *appendicites aiguës*, à côté des symptômes directement liés à celles-ci, en montrent d'autres relevant de l'affection biliaire associée. Telle, la présence de l'*urobilinurie*, simple signe de cholémie et non symptôme précurseur de l'ictère grave. Tel, l'*ictère*, qui peut affecter l'allure d'un ictère catarrhal bénin. Telles, les *hématémèses* parfois notées, qui, si elles peuvent être symptomatiques de l'ictère grave toxi-appendiculaire, sont, d'autres fois, superposables à celles du pseudo-ulcère stomacal d'origine biliaire. Sans nier donc le rôle des appendicites aiguës dans nombre de complications directes ou lointaines, nous pensons que celles-ci s'expliquent souvent mieux par des auto-infections concomitantes et notamment par l'auto-infection biliaire.

L'*anatomie pathologique* montre, d'ailleurs, fréquemment, des lésions d'angiocholite dans le foie des sujets morts d'appendicite et inversement, dans l'appendice de sujets morts d'affections biliaires, des lésions d'appendicite folliculaire ou oblitérante. Les altérations ne se limitent pas au foie et à l'appendice et on peut simultanément mettre en évidence la lésion du pancréas, dont les conduits sont infectés au même titre que les voies biliaires et l'appendice.

Enfin, l'*étude bactériologique* montre que les germes aérobies et anaérobies des appendicites, de même que ceux trouvés dans les angiocholécystites ne sont pas des germes venus du debors, mais des *germes autochtones* : il y a donc non infection exogène, mais *auto-infection* se développant sous l'influence d'une prédisposition spéciale des sujets.

Toutes ces constatations concordent pour faire admettre que l'*appendicite aiguë ou chronique, n'évolue que sur un terrain prédisposé par une diathèse spéciale, la diathèse d'auto-infection*, Sans doute, certaines maladies infectieuses, comme la grippe, peuvent jouer un rôle, mais elles ne créent pas la lésion appendiculaire et n'interviennent que pour aggraver et par suite, rendre évidente une appendicite restée latente.

L'appendicite ainsi envisagée est d'une extrême fréquence, car bon nombre de cas, dont la preuve anatomique peut être faite, ne se traduisent cliniquement par aucun

signe. Mais elle est loin d'avoir toujours la même importance. Suivant la résistance du sujet, suivant aussi la virulence des germes infectieux, elle peut, comme l'angiocholite, comme les canaliculites pancréatiques ou salivaires rester purement catarrhale ou devenir cirrhogène, pyogène ou lithogène. Et il est intéressant d'opposer ces lésions à celles de l'angiocholite au point de vue de leurs suites. Sans doute les lésions aiguës de l'appendice ont souvent, en raison de la rapide atteinte de la séreuse péritonéale, des suites graves et plus rapidement graves que celles des angiocholites aiguës. En revanche les conséquences de l'appendicite chronique, comparées à celles de l'angiocholite chronique, même légère, sont beaucoup plus limitées. C'est que celle-ci entraîne rapidement des troubles variés résultant non seulement de la toxi-infection causale, mais de la cholémie, du trouble fonctionnel des cellules hépatiques, de l'hypertension portale. Au contraire, l'appendicite chronique peut amener l'oblitération complète de la lumière appendiculaire sans que, de ce processus de guérison, résulte aucun trouble organique consécutif, l'appendice n'étant qu'un organe rudimentaire dont la lésion n'entraîne de conséquences lointaines que par la généralisation de la toxi-infection.

La notion de la diathèse d'auto-infection éclaire donc l'histoire de l'appendicite : elle explique la prédisposition familiale à cette affection, précise ses relations avec les maladies des voies biliaires et permet de grouper toutes les notions étiologiques mises en évidence, ces dernières années, comme causes possibles de l'appendicite.

RHUMATISME ARTICULAIRE AIGU

L'origine digestive du rhumatisme articulaire aigu. (N° 528 et *thèse de Mme Gourevitch*[1].)

La nature infectieuse du rhumatisme articulaire aigu est actuellement reconnue, mais quelle est l'infection causale et quelle en est la porte d'entrée? Ce sont là des questions actuellement encore en discussion et si la fréquence de l'angine prémonitoire permet de lui attribuer souvent une origine amygdalienne, il est de nombreux cas où cette hypothèse ne peut être invoquée. Or, les études que nous poursuivons avec Lereboullet sur les infections biliaires et sur les déterminations articulaires qui accompagnent si fréquemment les angiocholites aiguës ou chroniques nous ont, à cet égard, permis de faire des constatations qui jettent un jour nouveau sur la pathogénie du rhumatisme. Elles ont en effet montré que, lorsque l'amygdale ne peut être invoquée comme porte d'entrée du rhumatisme, celle-ci peut être trouvée au niveau de l'intestin et de ses annexes, les voies biliaires et pancréatiques jouant à ce point de vue un rôle important.

1. Mme Gourevitch. *L'origine digestive du rhumatisme articulaire aigu.* Thèse doct., Paris, 1904.

Après avoir rappelé les arguments qui militent en faveur de l'*origine amygdalienne* de bon nombre de cas de rhumatisme articulaire aigu, nous avons montré que, dans la plupart des autres, on pouvait par l'étiologie, la clinique, l'anatomie pathologique et la bactériologie saisir leur *origine digestive*.

L'étiologie permet souvent de constater des relations étroites entre le rhumatisme et les affections qui composent la famille biliaire. Dans les antécédents familiaux des rhumatisants on retrouve, non seulement le rhumatisme, mais des *affections biliaires avérées* (lithiase biliaire, ictère catarrhal, cholémie familiale). Dans leurs antécédents personnels, on constate, parfois, l'apparition simultanée du rhumatisme et d'une crise de *coliques hépatiques* ou d'une poussée d'*ictère* ou l'existence antérieure au rhumatisme d'un *ictère passager*, de *crises lithiasiques* ou des divers signes traduisant la *cholémie familiale*. Enfin, dans plusieurs faits, nous avons noté qu'une *pleurésie droite* avait précédé, à plus ou moins longue distance, les manifestations articulaires : alors, la pleurésie n'était pas tuberculeuse; la présence d'antécédents cholémiques plaidait en faveur de son origine biliaire et il y avait lieu de se demander si les accidents articulaires n'étaient pas, eux aussi, dans ces cas, une conséquence de l'infection biliaire.

L'étude clinique permet de relever divers symptômes témoignant de l'atteinte du foie et autorisant à penser à l'origine biliaire du rhumatisme dans ces faits. Si la coexistence de l'ictère et du rhumatisme n'est pas fréquente, elle n'est pourtant pas exceptionnelle et nous l'avons plusieurs fois relevée, notamment dans un cas concernant un malade antérieurement cholémique, qui eût un *ictère cholurique* avec *érythème polymorphe* au cours d'une crise de rhumatisme articulaire aigu. A défaut d'ictère foncé les malades ont souvent le *teint mat ou jaune* avec ou sans pigmentations surajoutées. L'examen des urines peut montrer une *urobilinurie* appréciable et l'examen du sérum révèle souvent une *cholémie* plus ou moins marquée; le régime auquel est soumis le malade, l'anémie dont il est atteint expliquent qu'elle puisse faire défaut ou rester légère. *L'exploration du foie et de la rate* est souvent positive et nous avons plusieurs fois noté leur hypertrophie simultanée, sans que l'état du cœur la justifie. De plus, l'examen de l'abdomen nous a parfois permis de constater dans la région appendiculaire une tuméfaction, douloureuse ou non, semblant bien en rapport avec l'existence d'une *appendicite chronique*, avec péri-appendicite.

L'atteinte du foie est enfin indirectement prouvée par quelques signes mentionnés au cours du rhumatisme et que la cholémie familiale explique et permet de rattacher à une même cause. Tels sont l'*urticaire*, le *purpura*, l'*érythème polymorphe*; telle aussi la *bradycardie*.

Vient-on, d'ailleurs, à suivre, durant plusieurs années, des sujets atteints de rhumatisme que l'on peut voir survenir chez eux divers accidents biliaires : coliques hépatiques, migraines avec flux bilieux, pseudo-ulcère d'origine biliaire, hémorroïdes, etc. Nous n'avons pas examiné un seul malade atteint de rhumatisme, réserve faite de ceux chez lesquels l'origine angineuse était évidente, sans pouvoir mettre en lumière chez lui soit l'existence antérieure de la cholémie familiale, ou d'une autre affection des voies biliaires, soit tout au moins des signes témoignant de l'existence de la *diathèse d'auto-infection*.

Un *examen anatomique* fait dans un cas mortel de rhumatisme articulaire aigu chez un cholémique, nous a apporté de nouvelles preuves en faveur de l'origine digestive du rhumatisme : dans ce cas, outre des lésions nettes d'*angiocholite*, nous avons pu constater une *sclérose péri et intra-acineuse du pancréas*, avec lésions des canaux excréteurs et une *appendicite folliculaire hypertrophique*. Le foie n'était donc pas seul en cause, le pancréas et l'appendice, infectés comme lui, pouvaient être le point de départ de l'infection rhumatismale.

Enfin, les *recherches bactériologiques* faites dans ce cas permirent de déceler dans le sang la présence de trois microorganismes : un diplostreptocoque fin, l'entérocoque, le perfringens. Elles concordent avec les recherches antérieures qui ont montré l'identité du *bacille d'Achalme* et du *perfringens*, et celle du *diplostreptocoque de Triboulet et Coyon* et de l'*entérocoque*. Or, perfringens et

entérocoque se retrouvent également dans les affections biliaires et dans les appendicites. Les germes isolés dans le rhumatisme existent donc tous dans le tube digestif et ses annexes. Il est, dès lors, facile de comprendre que partis, soit de l'amygdale, soit des voies biliaires et pancréatiques, soit de l'appendice ou d'un autre point du tube digestif, ils puissent se répandre dans la circulation pour provoquer les déterminations articulaires ou viscérales du rhumatisme articulaire aigu.

Toutes ces constatations concordent pour faire admettre l'*origine digestive du rhumatisme*. Mais ce n'est pas seulement comme la conséquence tantôt d'une angine, tantôt d'une angiocholite ou d'une autre détermination infectieuse du tube digestif et de ses annexes que le rhumatisme doit être envisagé; il est d'une manière plus générale *une des conséquences lointaines de la diathèse d'auto-infection*; celle-ci, entraînant des canaliculites microbiennes multiples, permet par suite le passage des germes qui les produisent dans le sang et la production des déterminations articulaires ou viscérales du rhumatisme articulaire.

Cette notion est d'ailleurs conforme à ce qu'on pouvait *a priori* supposer : *le rhumatisme est infectieux, mais n'est pas contagieux*; le rhumatisant puise donc dans son organisme même les germes de sa maladie; il y a par suite *auto-infection.*

Enfin, la conception défendue par nous n'est pas en contradiction avec celle qui fait jouer un rôle à l'arthritisme dans la pathogénie de la maladie, puisque, selon nous, la diathèse d'auto-infection est à la base de l'arthritisme comme du rhumatisme lui-même.

Toutefois, la notion de l'origine digestive du rhumatisme articulaire aigu ne suffit pas seule à en expliquer l'apparition et il faut encore admettre une *prédisposition individuelle.*

Les résultats du *traitement salicylé* peuvent être mieux interprétés dès lors : si le salicylate de soude est efficace et dans les infections biliaires et dans l'infection rhumatismale, c'est vraisemblablement qu'il exerce son action sur les mêmes germes.

FIÈVRE D'AUTO-INFECTION

Inversion thermique et monothermie (N° 366).

En étudiant avec Lereboullet la température de nombreux malades atteints d'affections digestives diverses et notamment d'affections biliaires, nous avons relevé la fréquence et la netteté de deux modifications de la température physiologique, qui nous ont paru mériter une description spéciale. L'une est caractérisé par *l'inversion thermique*, déjà décrite dans quelques rares affections et notamment dans la tuberculose aiguë. L'autre, non signalée jusqu'à présent, consiste dans l'identité des deux températures

matinale et vespérale; le malade n'a qu'une température, aussi avons-nous proposé pour la désigner l'expression de *monothermie*.

Inversion thermique et monothermie s'observent dans des conditions étiologiques variées, mais susceptibles d'être rangées dans un même groupe. Nous les avons rencontrées en effet dans l'entérite membraneuse, dans l'appendicite et surtout dans les affections biliaires légères ou graves; nous les avons également relevées chez des malades considérés comme atteints de dyspepsie hyperpeptique, de neurasthénie, de mélancolie, états dont nous avons établi les relations fréquentes avec la cholémie familiale. Ces modifications de la température se voient donc surtout chez des malades atteints d'affections du tube digestif et de ses annexes, affections se développant sur un même terrain, celui de la *diathèse d'auto-infection*.

Cliniquement, l'inversion thermique peut revêtir divers types. Il peut y avoir *inversion thermique avec hyperthermie* tantôt accusée, tantôt légère; dans le premier cas, l'hyperthermie peut simuler par son intensité des accès de fièvre palustre; nous avons observé un malade atteint de cirrhose biliaire, chez lequel cette hyperthermie a persisté plus de trois ans, ayant toutefois totalement cessé depuis un an à la suite de l'administration de l'iodure de potassium. Dans d'autres faits, il y a *inversion thermique avec hypothermie* également tantôt accusée, tantôt légère. Enfin on peut observer *l'inversion thermique avec hyper et hypothermie*, la température matinale atteignant et dépassant 37°,5, la température vespérale tombant à 36°,5 et au-dessous.

L'inversion thermique n'apparaît pas et ne disparaît pas toujours d'emblée chez les malades : elle est fréquemment précédée ou suivie de *monothermie* qui peut aussi s'observer à l'état isolé. La température alors, au lieu d'avoir les oscillations quotidiennes physiologiques, reste sensiblement la même matin et soir; il y a une véritable *monotonie thermique*. Et si on analyse dans ces cas les trop faibles écarts de la température quotidienne, on constate souvent encore l'inversion.

Les relations qui existent entre ces deux anomalies thermiques apparaissent plus étroites lorsqu'on suit l'évolution de la température pendant un certain temps. On voit alors, comme dans des exemples démonstratifs publiés par nous, que la monothermie est une modification du type physiologique servant d'intermédiaire entre celui-ci et la température inversée, qu'elle précède une température inverse ou qu'elle lui succède, précédant le retour à la température normale.

L'inversion thermique et la monothermie se voient dans toutes les affections relevant de la diathèse d'auto-infection. Mais, suivant la nature et l'intensité de l'affection causale, on peut observer plutôt l'un ou l'autre des types que nous venons d'énumérer, sans qu'il y ait toutefois à cet égard un parallélisme absolu. Ce sont deux phénomènes de même ordre, apparaissant dans les mêmes conditions étiologiques, se produisant sous les mêmes influences, la toxi-infection d'origine digestive ou biliaire étant vraisemblablement à leur origine. Sans doute le mécanisme même de l'inversion ne peut être précisé, mais le fait que ce phénomène disparaît souvent lorsque la maladie causale guérit ou s'améliore est bien en faveur du rôle de la toxi-infection.

Quel que soit leur mode de production, inversion thermique et monothermie sont des phénomènes relativement fréquents dans l'ensemble des affections liées à l'auto-infection digestive et y ont une réelle importance clinique.

CHOLÉMIE, ICTÈRE, CHOLURIE, UROBILINURIE

Réactions chimiques de la cholémie (N°s 308, 309).

Le mot cholémie signifie à proprement parler bile dans le sang. La pénétration du premier de ces liquides dans le second est-elle intégrale? C'est là un point qui n'a pas encore été élucidé. Il est vraisemblable, toutefois, que l'eau de la bile ne passe pas dans le sang, en totalité tout au moins; que, seuls, ses principes constituants, pigments, sels, etc., y pénètrent. Il est possible, même, que, si, dans certains cas, ces dernières substances envahissent, à titre égal ou presque, la circulation, dans d'autres, au contraire, seuls les pigments ou seuls les sels soient résorbés, qu'en d'autres termes il existe des *cholémies dissociées*.

Les questions relatives à la présence des sels biliaires dans le sang ne sont encore qu'à l'état d'ébauche; mais nous avons étudié complètement, avec notre interne Herscher et avec Posternak, les réactions qui permettent de déterminer l'existence de la cholémie pigmentaire et même d'en mesurer le degré.

Après avoir appliqué au sang diverses méthodes de recherche des pigments biliaires, c'est au réactif de Gmelin que nous avons donné la préférence.

Pratiquée sur de la bile ou sur une urine bilicuse, la réaction de Gmelin, d'après la description de son auteur, est caractérisée par le changement de coloration que prend le liquide lorsqu'on y verse, peu à peu et en agitant, de l'acide nitrique nitreux : il devient tout d'abord vert, puis bleu, violet, rouge et jaune. C'est l'ensemble et la succession des teintes qui sont caractéristiques de la bilirubine.

Dans un milieu albumineux, la réaction dite de Gmelin, telle que l'a décrite le professeur Hayem, est sensiblement différente. Si, dans un tube étroit, on dépose une certaine quantité de sérum renfermant de la bilirubine sur de l'acide nitrique nitreux, l'albumine se coagule progressivement de bas en haut; d'abord blanc, le caillot jaunit à sa partie inférieure, par suite de l'oxydation due à l'acide nitrique, puis apparaît, immédiatement au-dessus du jaune, un petit anneau fin, de coloration bleuâtre avec reflet verdâtre. Au fur et à mesure que l'acide nitrique monte, la coloration jaune du caillot augmente en hauteur, toujours surmontée par le liseré bleu qui finit par disparaître quand le coagulum est entièrement jaune.

Il ne s'agit donc plus ici de la série des anneaux colorés, des nuances successives et nous étions en droit de nous demander si le liseré bleu avec reflet verdâtre est bien

attribuable à la bilirubine; d'autant que, dans des cas où la présence de ce pigment dans le sérum est hors de doute, au cours, par exemple, d'un ictère par obstruction du cholédoque, l'acide nitrique donne naissance dans le coagulum albumineux, non plus seulement à un liseré bleu, mais à l'ensemble des teintes décrites par Gmelin. Nous avons résolu la question en étudiant la réaction dans un milieu albumineux artificiel se rapprochant le plus possible par sa fluidité, par sa teneur en albumine et par son alcalinité, du sérum sanguin et dont nous avons indiqué la composition.

Additionnant ce milieu de quantités diverses de bilirubine, pratiquant la réaction dans des tubes d'un centimètre de diamètre avec un réactif nitrique nitreux de concentration définie et observant au bout d'une demi-heure, nous avons fait les constatations suivantes :

Le réactif de Gmelin ne donne naissance à aucun phénomène coloré, tant que la bilirubine du milieu albumineux oscille entre 1 pour 350 000 et 1/55 000.

De 1/55 000 à 1/40 000, on observe une ombre légère, visible seulement par comparaison avec les tubes précédents.

C'est seulement à 1/40 000 qu'un anneau bleu, présentant un reflet violet, devient visible nettement pour un œil exercé par l'étude des modifications progressives observées dans des solutions moins fortes, mais de plus en plus riches en bilirubine. Ce degré de concentration constitue, dans les conditions où nous nous sommes placés, *la limite de sensibilité de la réaction de Gmelin.*

De 1/11 000 à 1/7000, on constate un liseré bleu avec reflet vert.

De 1/7000 à 1/3500 deux anneaux bleu et vert se superposent, accolés l'un à l'autre et mesurant ensemble 1 millimètre à 1 millimètre 1/2.

A 1/3500 et au-dessus, apparaissent, en outre, les anneaux violet et rose.

Inversement, nous avons dilué un sérum ictérique donnant une réaction de Gmelin complète. En opérant la réaction sur des liquides de plus en plus dilués, nous avons noté la disparition des anneaux rose et violet, puis celle du vert, ensuite l'affaiblissement progressif du bleu et finalement sa disparition.

La réaction produite par l'acide nitrique nitreux dans un milieu albumineux renfermant de la bilirubine est donc, le plus souvent, différente de celle indiquée par Gmelin.

Les nuances qu'il a décrites n'apparaissent, dans les conditions adoptées par nous, que si la concentration de la bilirubine atteint ou dépasse 1/3500. Seul, l'anneau bleu est assez intense pour se détacher sur le coagulum quand elle est inférieure à 1/7000. Il demeure apparent tant que la concentration est supérieure à 1/40 000. Au-dessous, la bilirubine peut exister encore ; elle n'est plus décelable, si l'on opère dans des tubes d'un centimètre de diamètre ; mais, en opérant la réaction sous une forte épaisseur, on peut encore la rendre apparente.

L'anneau bleu qui se produit dans un sérum traité par le réactif de Gmelin peut

donc tenir à la présence de la bilirubine; mais son existence, dans ces conditions, est-elle toujours attribuable à ce pigment et suffit-elle à spécifier la cholémie pigmentaire?

Pour répondre positivement à cette question il nous a suffi de démontrer que les substances incriminables *a priori* dans la production du liseré bleu, en raison de leurs réactions nitriques : albumine, hémoglobine, indican et surtout lutéine, ne jouent en réalité aucun rôle.

L'albumine ne pourrait être incriminée, puisque notre sérum artificiel ne donne aucun anneau bleu quand on le traite par l'acide nitrique.

En soumettant à l'action du réactif de Gmelin des solutions diversement concentrées d'hémoglobine dans un milieu albumineux, nous n'avons vu aucun anneau bleu se produire.

L'indican n'a jamais été signalé, à notre connaissance, dans le sérum; mais, pour plus de sûreté, nous avons ajouté à notre milieu artificiel de l'urine renfermant de l'indican et nous avons noté seulement, sous l'influence du réactif nitrique, soit une teinte rose diffuse, soit un anneau rouge sale intense.

Reste la lutéine ou lipochrome : dans un sérum de gallinacé convenablement dilué, on n'observe plus d'anneau bleu, dans nos conditions d'expériences, alors qu'au spectroscope la bande de la lutéine est encore très apparente. Si donc ce pigment jouait un rôle dans la production de l'anneau bleu, ce serait seulement quand sa concentration est accusée. Or, chez l'homme, chez le cheval, les sérums qui nous donnaient l'anneau bleu n'offraient pas au spectroscope la moindre bande attribuable à la lutéine.

Par conséquent, le liseré bleu produit par le réactif de Gmelin dans le sérum témoigne de la présence de la bilirubine; dans nos conditions d'expérience, il prouve que la concentration de ce pigment est au moins égale à 1/40000 et l'on est là en possession d'une méthode qui constitue la base de toute recherche relative à la cholémie, à la cholémie pigmentaire tout au moins.

Mesure de la cholémie. — Cholémimétrie et cholémimètre (Nos 510, 520 et *Thèse de Stankewitch*[1]).

La teneur en bilirubine du sérum sanguin variant dans des proportions considérables d'un sujet à un autre et suivant les moments, pour des raisons physiologiques ou pathologiques, il nous a paru utile, ainsi qu'à nos collaborateurs, Herscher et Posternak, de recourir au dosage de ce pigment.

La bilirubine étant chez l'homme la principale, sinon l'unique matière tinctoriale du sérum bien récolté, nous avions pensé avoir recours à la colorimétrie pour résoudre le problème. Mais, souvent, il arrive que le sérum renferme un peu d'hémoglobine

1. Stankewitch. *Cholémimétrie.* Thèse doct., Paris, 1904.

dissoute qui simule la teinte bilirubinique; de plus, parfois, les sérums sont opalescents, leur teinte est alors diminuée. De là découlent deux causes d'erreur qui nous firent abandonner notre idée première.

Aussi, avons-nous adopté une autre méthode, basée sur l'observation suivante : d'une part, dans un sérum artificiel additionné de bilirubine et traité dans un tube d'un centimètre de diamètre par l'acide nitrique nitreux, dont nous avons fixé la composition, l'apparition de l'anneau bleu (réaction de Gmelin limite) correspond toujours à une concentration définie, égale à 1 de bilirubine pour 40 000 de sérum. D'autre part, quand on dilue un sérum bilieux avec du sérum artificiel et quand on le traite, dans les mêmes conditions que précédemment, par le réactif de Gmelin, on voit un anneau bleu, de moins en moins marqué, se produire, qui finit par disparaître quand la dilution est suffisante. Au moment où l'anneau représente la réaction limite, on peut admettre que le sérum dilué renferme 1 de bilirubine pour 40 000 d'excipient. Connaissant alors la proportion, dans le tube où s'est produite la réaction limite, du sérum initial et du sérum artificiel, il est facile de calculer la quantité de bilirubine contenue dans le premier.

Pour pratiquer le dosage, il suffit d'avoir à sa disposition des tubes cylindriques à fond plat d'un centimètre de diamètre, un support pour les recevoir les uns à côté des autres et trois pipettes destinées à mesurer, la première SN, divisée en vingtièmes de centimètre cube, le sérum à doser, la deuxième SA, graduée en quarts de centimètre cube, le sérum artificiel, la troisième RN à extrémité effilée, l'acide nitrique-nitreux. Les réactifs nécessaires sont seulement de l'acide nitrique-nitreux et du sérum artificiel de compositions définies.

La technique du dosage est des plus simples : on distribue avec la pipette SA exactement un demi-centimètre cube de sérum artificiel dans les tubes fixés sur le support; on ajoute avec la pipette SN des quantités croissantes du sérum à doser, c'est-à-dire une division (1/20 de centimètre cube) dans le premier tube, deux divisions dans le deuxième, etc ; on agite, puis, au moyen de la pipette RN, on dépose, au fond des tubes, un quart de centimètre cube de réactif nitrique. Après une demi-heure de repos, on examine en plein jour, à l'abri des rayons directs du soleil, le dos à la lumière et le regard dirigé sur le premier tube, le deuxième, etc., sous un angle de 45°.

Quand le sérum à doser n'est pas trop coloré, la réaction reste négative dans les premiers tubes, puis, dans l'un des suivants apparaît un anneau bleu, léger, mais net; au delà, la réaction de Gmelin est plus intense. Dans le tube où apparaît nettement la réaction, la teneur en bilirubine est de 1/40 000 : on peut, alors, appelant x la quantité de bilirubine contenue dans le sérum à doser, a le nombre de vingtièmes de centimètre cube employés du sérum à doser, calculer x d'après l'équation suivante :

$$x = \frac{10 + a}{a} \cdot \frac{1}{40\,000}$$

Si par exemple $a=5$ on a $x=\frac{10+5}{5} \cdot \frac{1}{40\,000}=\frac{3}{40\,000}=\frac{1}{13\,333}$.

Nous avons d'ailleurs, pour éviter tout calcul, dressé un tableau dans lequel se trouve indiquée la teneur en bilirubine correspondant au nombre de vingtièmes de centimètre cubes ajoutés à 1/2 centimètre cube de sérum artificiel dans le tube où la réaction limite se produit. Nous avons, en outre, fait construire par M. Berlemont un *cholémimètre* que nous avons présenté à la *Société de Biologie* et qui contient, sous un faible volume, tous les instruments nécessaires au dosage de la bilirubine dans le sérum sanguin : tubes rigoureusement calibrés, supports en verre, pipettes dosées avec le plus grand soin, disposés sur des planchettes que renferme une boîte dont la face antérieure se rabat, si bien que tout est immédiatement à portée de la main.

Cholémie physiologique (Nos 302, 309, 355, 356 et thèse de Mlle Stein[1].)

Cholémie physiologique chez l'homme. — Le sérum normal de l'homme présente une légère coloration jaune sur l'existence de laquelle il est inutile d'insister. Il suffit d'avoir examiné quelques sérums humains, même après centrifugation, pour que la moindre hésitation à ce sujet soit impossible.

Mais il est beaucoup plus malaisé de déterminer la nature de la matière colorante qui teint ainsi en jaune le sérum. Aussi, pour un temps, sans préjuger en rien de sa nature, tout en étudiant ses modifications de quantité, l'avions-nous appelée *sérochrome*. A l'heure actuelle, nous avons prouvé, avec Herscher et Posternak, que, chez l'homme et chez la plupart des mammifères, le sérochrome n'est autre chose que de la bilirubine.

Avant d'arriver à cette connaissance, nous avons étudié et réfuté les principales opinions relatives à la nature de la matière colorante du sérum.

L'hémoglobine y existe fréquemment et lui communique une teinte jaune ou rouge suivant son abondance; mais, alors, l'examen spectroscopique montre la présence des bandes de l'oxyhémoglobine, qui manquent, même à un examen sous assez forte épaisseur, quand le sérum a été recueilli correctement par prise de sang au doigt.

L'urobiline ne possède qu'un pouvoir tinctorial relativement faible, bien qu'il soit en réalité plus considérable qu'on ne l'a prétendu. Aussi faudrait-il une quantité notable d'urobiline dans le sérum pour lui communiquer la teinte normale. Or, non seulement il n'y a pas beaucoup d'urobiline dans le sérum, mais même, d'une manière pour ainsi dire constante, elle y fait défaut.

1. *Loc. cit.*

L'opinion classique veut que la matière colorante du sérum humain soit la lutéine ou lipochrome; or, la nature exacte de cette substance n'est nullement déterminée à l'heure actuelle. D'après Thudichum qui l'a dénommée, c'est une matière colorante, jaune, cristallisable, se dissolvant facilement dans l'alcool, l'éther, le chloroforme. Ses solutions présenteraient trois bandes spectrales, dans le bleu, l'indigo, le violet; l'acide nitrique donnerait à ses cristaux une teinte bleue trés fugace. Mais, de l'aveu même de Thudichum, la lutéine posséderait une telle affinité pour l'albumine du sérum que dans ce liquide l'extraction offrirait des difficultés extrêmes. Aussi, ses conclusions au sujet de la nature de la matière colorante du sérum ne sont, semble-t-il, basées que sur des apparences. Depuis, plusieurs auteurs ont cherché à résoudre cette dernière question, principalement à l'aide du spectroscope. Leurs résultats sont nettement contradictoires, mais, toujours, un spectre particulier est assigné à la lutéine. Or, si l'on examine au spectroscope, sous quelqu'épaisseur que ce soit, un sérum humain, il est impossible de voir des bandes ressemblant à celles qu'on a assignées à la lutéine et, par suite, cette substance ne saurait jouer de rôle dans la teinte du sérum humain.

Reste donc la présence de la bilirubine dans le sérum pour expliquer la coloration de ce liquide. Divers arguments prouvent bien qu'elle en est la cause. Le sérum humain normal traité par le réactif de Gmelin, dans les conditions que nous avons précisées plus haut, donne, d'une manière constante ou presque, un liseré bleu, léger il est vrai, mais facilement perceptible. Or, nous avons prouvé que ce liseré est toujours attribuable à la bilirubine.

Dès que la teinte du sérum s'accroît, la réaction de Gmelin devient plus intense; si elle diminue, l'anneau bleu, produit par l'acide nitrique, s'atténue et finit même par disparaître dans les conditions d'expérience que nous avons adoptées. Mais, si on pratique la réaction sous plus forte épaisseur, l'anneau réapparaît et même, en faisant agir l'acide nitrique sur le sérum dans un verre à expérience, on voit se manifester et persister longuement la série des teintes de Gmelin. Il y a ainsi un parallélisme évident entre la teinte du sérum et celle de la réaction de Gmelin, parallélisme qui manque quand, dans le sérum, existe une autre matière colorante que la bilirubine, comme chez les oiseaux, par exemple, dont le sérum offre au spectroscope des bandes nettes de lutéine.

Il n'y a donc pas dans le sérum humain, au moins d'une manière appréciable, d'autre substance colorante que la bilirubine et l'identité du sérochrome avec le pigment biliaire nous paraissait tranchée quand un auteur italien, Zoja, vint attaquer notre manière de voir, nous fournissant d'ailleurs une preuve nouvelle que la matière colorante du sérum humain est la bilirubine. Zoja, se basant sur deux réactions nouvelles, affirmait que, contrairement au fait avancé par nous, le sérum et les épanchements séreux humains renferment de la lutéine et non de la bilirubine. Avant de tenter la moindre application au sérum humain, nous avons repris l'étude des réactions

proprement dites et nous avons bien vite fait les constatations suivantes : la réaction attribuée par Zoja à la bilirubine (addition d'alcool à une solution de bilirubine dans le chloroforme, précipitation du mélange par HCl, addition d'acide nitrique et apparition rapide dans l'alcool, lente dans le chloroforme, des teintes de la réaction de Gmelin) appartient bien à cette substance, à condition qu'on agisse sur des solutions concentrées. Celle qu'il assigne à la lutéine (addition de chloroforme à une solution alcoolique de lutéine, précipitation par HCl, addition d'acide nitrique, décoloration rapide et apparition dans le chloroforme d'une teinte verdâtre ou vert épinard à laquelle succède vite une couleur outremer et bleue qui persiste longtemps, jusqu'à ce que le liquide se décolore en conservant une teinte bleu gris jusqu'à la fin) n'est pas produite par elle et s'observe quand on traite des solutions peu riches en bilirubine. La réaction qui caractérise véritablement la lutéine est toute différente.

Ces données acquises, nous avons pratiqué les réactions sur des extraits de matière colorante de sérum et d'épanchements séreux humains (parfois presque incolores sous faible épaisseur) que par un procédé spécial nous avons concentrés de 10 à 100 fois. Jamais, malgré les examens les plus minutieux, nous n'avons observé dans nos solutions chloroformiques les bandes de la lutéine. Toujours, quand nous avons poussé assez loin la concentration, la réaction de Gmelin et celle décrite par Zoja pour la bilirubine étaient positives et les recherches de cet auteur, loin d'infirmer nos conclusions précédentes , nous ont permis de donner une nouvelle preuve que la matière colorante normale du sérum humain est la bilirubine et qu'il existe une *cholémie physiologique*.

Nous avons alors cherché à en déterminer le degré.

Le point délicat était d'obtenir des sérums physiologiques. Nous avons naturellement éliminé, lors de nos prises de sang, les sujets franchement malades ; mais, en outre, parmi les individus présentant les apparences de la santé, nous avons été obligés d'écarter ceux, très nombreux, qui offraient des stigmates ou des antécédents de tuberculose, affection ayant pour conséquence de diminuer la coloration du sérum et ceux, plus nombreux encore, suspects, par eux-mêmes ou par leurs proches, de cholémie familiale.

Nous avons obtenu, aux divers âges de la vie, après prise de sang dans la matinée, des chiffres sensiblement égaux, sauf chez l'homme adulte et chez le vieillard du sexe masculin, chez qui ils semblent un peu plus élevés. *La quantité de bilirubine contenue dans un sérum normal est d'ordinaire presque à la limite du dosage ; les chiffres oscillent entre* 1/28 000 *et* 1/40 000 ; *la moyenne est de* 1/36 500, ce qui donne 2 centigr., 7 de bilirubine par litre de sérum et 8 centigr., 7 pour l'ensemble de la masse sanguine, quantité de bilirubine correspondant à celle contenue dans 80 grammes de bile.

Cette cholémie physiologique légère est sans doute la source du chromogène de l'urobiline contenue dans l'urine ; elle est vraisemblablement, pour une part au moins,

la cause de la légère teinte jaune normale de la peau ; elle constitue le substratum anatomique de ce que nous avons nommé l'*ictère acholurique physiologique*.

Cholémie physiologique chez la mère et le nouveau-né. — Avec Lereboullet et Mlle Stein, nous avons étudié comparativement, au moment de l'accouchement, le sérum du sang de la mère, celui du sang du nouveau-né et celui du sang du cordon prélevé lors de la section. Nous avons constaté des différences très grandes dans leur teneur en pigments biliaires. C'est ainsi que, en moyenne, *la proportion de bilirubine contenue dans le sérum maternel a été*, dans les neuf cas examinés, *d'environ* 1/30000, tandis que, *dans le sérum du sang du cordon elle s'élevait à* 1/10000. Examinant alors, comparativement, *le sérum du sang du nouveau-né* (non ictérique), nous avons trouvé que *sa teneur en bilirubine était de* 1/6350.

La richesse en bilirubine du sérum du sang du nouveau-né est donc d'un tiers environ plus marquée que celle du sang du cordon, elle-même trois fois plus accusée que celle du sang maternel.

Ces résultats, tous concordants, mettent en lumière l'activité de la fonction biliaire, chez le nouveau-né et l'existence, chez lui, d'une cholémie physiologique, particulièrement intense, égale ou supérieure à celle de nombreux ictériques adultes. Elle résulte vraisemblablement de ce que la bile sécrétée pendant la vie intra-utérine, passe presque totalement dans les veines intralobulaires représentant le *canal excréteur du lobule sanguin*. Elle intervient, sans doute, dans la production de la teinte spéciale du nouveau-né, teinte mêlée de jaune et de rouge et du léger ictère que celui-ci présente si souvent.

Un autre fait important se dégage de nos constatations. La cholémie fœtale est supérieure à celle constatée dans le sang du cordon. Le sang fœtal abandonne donc au niveau du placenta une partie des pigments biliaires qu'il renferme au sang maternel.

Du fait de ce passage des pigments biliaires dans le sang maternel, il y a une *cholémie maternelle d'origne fœtale* qui, en se surajoutant à la cholémie physiologique de la mère et parfois à la cholémie pathologique, lorsque la femme enceinte est atteinte de cholémie simple familiale, peut entraîner diverses conséquences. Elle reste, toutefois, ordinairement peu intense : d'une part, en effet, la quantité des pigments biliaires ainsi abandonnée par le fœtus, considérable pour lui, est minime pour l'organisme maternel; d'autre part, celui-ci peut se débarrasser incessamment des pigments biliaires qui lui sont amenés ainsi; l'urobilinurie des femmes enceintes et les mélanodermies gravidiques sont sans doute dues pour une part à l'élimination de ces pigments par le rein ou par la peau.

Cholémies pathologiques. (Nos 352, 353, 354, 357, 358, 365.)

Avec l'aide de notre interne Herscher, nous avons pratiqué le dosage cholémimétrique dans toute une série d'états pathologiques : dans les maladies proprement dites du foie et des voies biliaires et dans des affections où la glande hépatique n'est intéressée que secondairement et indirectement.

Nous avons vu le taux bilirubinémique qui, à l'état physiologique, est en moyenne de 1/36500, augmenter dans des proportions variables suivant les cas, pour s'élever, comme maximum observé jusqu'à ce jour, à 1/900 chez certains malades atteints de cirrhoses biliaires, d'ictère par obstruction, etc. Ce maximum n'a été dépassé que dans l'ictère des nouveau-nés où l'intensité de la cholémie est plus grande que dans tout autre état pathologique, au moins en apparence, ainsi que nous l'avons indiqué.

Nos dosages se comptent déjà par centaines. Nous n'avons encore publié qu'un petit nombre des résultats que nous avons obtenus; mais, on peut déjà se rendre compte par leur exposé de la fréquence de la cholémie pathologique, de son intensité parfois beaucoup plus considérable qu'on n'aurait pu le supposer en l'absence du dosage et de l'importance qu'elle peut jouer dans certains états pathologiques où son existence n'était même pas soupçonnée.

Nous avons fait connaître ci-dessus, les résultats cholémimétriques que nous avons obtenus dans l'*ictère du nouvea-né* (p. 13), la *cholémie familiale* (p. 15), la *lithiase biliaire* (p. 27), les *ictères chroniques* (p. 20), les *splénomégalies méta-ictériques* (p. 22), les *cirrhoses biliaires* (p. 24), nous ajouterons ici ceux que nous ont donnés la *pneumonie* et la *néphrite interstitielle.*

Cholémie dans la pneumonie. — Nous avons pratiqué l'examen cholémimétrique dans 11 cas de pneumonie, parmi lesquels 9 se présentaient sans particularités cliniques notables et s'accompagnaient d'un ictère dit hémaphéique, tel qu'on l'observe d'ordinaire.

Nous avons, dans ces 9 cas, *obtenu des chiffres variant entre* 1 *de bilirubine pour* 26 000 *de sérum et* 1 *pour* 9250. *La moyenne* des divers résultats *a été de* 1 *pour* 14 875, *soit, en chiffres ronds,* 1 *pour* 15 000, ce qui donne près de 68 milligrammes de bilirubine par litre de sérum et un peu plus de 20 centigrammes pour l'ensemble de la masse sanguine,

L'ictère dit hémaphéique de la pneumonie a donc pour substratum, ainsi que nous l'exposerons plus loin, à propos de la classification des ictères, une cholémie modérée et ce qui lui donne un aspect clinique particulier, c'est seulement l'adjonction, purement fortuite, à cette cholémie, ayant pour conséquence l'urobilinurie, d'une oligurie marquée.

Dans quelques cas, pourtant, la cholémie diffère notablement de ce qu'elle est habituellement.

Chez un dixième malade qui présentait un ictère intense avec cholurie, un ictère dit biliphéique, la teneur en bilirubine du sérum sanguin s'élevait à 1/3000.

Chez un onzième, au contraire, qui, pourtant, était atteint simultanément d'une cirrhose graisseuse et de dilatation du cœur droit et qui, par conséquent, aurait dû offrir une cholémie accusée, nous n'avons trouvé, approximativement, lors de deux examens, que 1 de bilirubine pour 47 000 et 1 pour 65000. Il est vraisemblable qu'alors l'insuffisance hépatique était devenue telle qu'elle entraînait l'acholie pigmentaire, d'où diminution très notable dans le sérum sanguin des pigments biliaires, qui, normalement, s'y rencontrent au taux de 1/36 500 et qui, dans la pneumonie, s'y trouvent habituellement dans la proportion moyenne de 1/15 000.

Cholémie dans la néphrite interstitielle. — Nous avons pratiqué le dosage de la bilirubine contenue dans le sérum sanguin chez neuf malades atteints de néphrite interstitielle et, neuf fois, nous avons trouvé des chiffres supérieurs à ceux qu'on observe à l'état physiologique.

Les résultats ont varié entre 1 de bilirubine pour 26 700 et 1 pour 16 500. Leur moyenne a été exactement de 1 pour 20 200, soit en chiffres ronds 1 pour 20 000, ce qui donne 5 centigrammes de bilirubine par litre de sérum et 15 centigrammes pour l'ensemble de la masse sanguine.

La cholémimétrie prouve donc l'existence dans la néphrite interstitielle d'une cholémie légère ou modérée donnant naissance à la forme particulière d'ictère acholurique que nous avons nommée ictère acholurique avec polyurie et dont nous reparlerons à propos de la classification des ictères.

Elle prouve de plus que le substratum chimique des trois formes d'ictère acholurique, que nous avons décrites, est une cholémie d'intensité sensiblement égale : 1/15 000 dans l'*ictère acholurique avec oligurie* de la pneumonie, 1/17 000 dans l'*ictère acholurique avec diurèse normale* de la cholémie familiale, 1/20 000 dans l'*ictère acholurique avec polyurie* de la néphrite interstitielle.

Hypocholémies. (N° 260.)

Il existe, à l'état physiologique, dans le sérum sanguin, une petite quantité de bilirubine, qui, nous l'avons déjà indiqué, peut être estimée, en moyenne, à 1 pour 36 500 de sérum.

Dans la plupart des états pathologiques, la cholémie s'accroît et nous l'avons vue,

passant par tous les degrés, monter jusqu'à 1/900 chez l'adulte et à 1/500 dans l'ictère des nouveau-nés.

Par contre, dans quelques maladies, le sérum est moins coloré qu'à l'état normal. Parfois même, sous une faible épaisseur, il paraît presque incolore, mais, si l'on vient à en examiner une couche plus épaisse, on voit qu'il est encore teinté en jaune.

La réaction de Gmelin est alors négative, dans nos conditions habituelles d'expérience (tubes d'un centimètre de diamètre) ; mais il suffit, le plus souvent, quand on dispose d'une quantité de sérum suffisante, de le traiter dans un large tube ou mieux dans un verre à expérience, par l'acide nitrique nitreux, pour voir apparaître l'anneau bleu caractéristique de la bilirubine.

Si cette épreuve est négative, il suffit, pour se rendre compte que le sérum hypoteinté renferme encore des pigments biliaires, de pratiquer l'expérience suivante : quand on ajoute à ce sérum une certaine quantité de bilirubine, il donne une réaction de Gmelin plus intense qu'un sérum artificiel additionné d'une même quantité de bilirubine.

Donc, il y a, dans ces cas, diminution et non pas disparition de la cholémie et, à côté de la cholémie physiologique et des hypercholémies pathologiques, nous avons pu prouver l'existence d'*hypocholémies pathologiques*.

La détermination de leur intensité est malaisée, car notre méthode cholémimétrique ne s'applique qu'à des sérums renfermant au moins 1 de bilirubine pour 40000. Toutefois, si le sérum a été bien récolté, s'il ne renferme pas d'hémoglobine augmentant la teinte, s'il n'est pas lactescent, ce qui diminue sa coloration, on peut, approximativement, par comparaison colorimétrique avec un sérum dilué après dosage préalable, apprécier sa teneur en bilirubine.

Quoi qu'il en soit du degré, nous avons noté l'existence de l'hypocholémie dans diverses anémies, notamment dans le type le plus fréquent des anémies essentielles, dans la chlorose. Mais c'est surtout dans les maladies consomptives et cachectisantes que nous avons observé l'hypocholémie, dans le cancer et tout particulièrement dans la tuberculose. Sur 54 observations de tuberculose pulmonaire recueillies en 1902, nous avons vu l'hypocholémie manquer seulement dans 5 cas où la maladie était à son début. Les constatations faites depuis ont été pleinement confirmatives et prouvent, en dehors de toutes complications, la constance de l'hypocholémie dans la tuberculose pulmonaire, hypocholémie progressivement croissante au fur et à mesure que la maladie s'aggrave. Les autres tuberculoses s'accompagnent aussi fréquemment d'hypocholémie et il en est une où le fait est très frappant, c'est la bacillose des capsules surrénales. Dans la maladie d'Addison, le sérum est moins teinté qu'à l'ordinaire et cette constatation peut avoir son importance pour séparer les pigmentations cutanées liées à la maladie d'Addison des autres pigmentations reconnaissant pour cause première, au

contraire, un passage exagéré de bilirubine dans le sérum sanguin (voir Mélanodermies biliaires, p. 66).

Par quel mécanisme les maladies cachectisantes, et les tuberculoses en particulier, amènent-elles une réduction de la bile du sang? Est-ce par l'intermédiaire de l'insuffisance hépatique et de l'acholie? Ou bien faut-il incriminer la consomption qui n'épargnerait pas plus la bile du sérum que l'hémoglobine des hématies ou la chair des muscles, et conviendrait-il, alors, de parler d'*anémie biliaire*?

Dans quelques cas exceptionnels, l'hypocholémie s'observe dans des maladies qui donnent habituellement naissance à une augmentation de la bilirubinémie. C'est ainsi que, par exemple, chez un homme atteint simultanément de pneumonie, de cirrhose graisseuse et de dilatation du cœur avec congestion hépatique, tous états pathologiques donnant naissance d'ordinaire à une hypercholémie, nous avons vu le taux de la bilirubine dans le sang s'abaisser à 1 pour 47 000 et à 1 pour 65 000. Il est vraisemblable qu'il s'agit alors de faits d'insuffisance hépatique très avancée, avec acholie pigmentaire et que cette dernière est la cause de l'hypocholémie.

Moyens de défense de l'organisme dans la cholémie. (N°s 272, 273, 274, 275, 276.)

La bile est un liquide toxique complexe, composé de nombreux corps, parmi lesquels certains, les pigments et les sels notamment, jouissent d'une toxicité propre.

A l'état physiologique, la quantité de bile contenue dans le sang est faible et son élimination incessante par l'urine, sous forme de chromogène de l'urobiline, jointe aussi, vraisemblablement, à une fixation légère du pigment par la peau, est sans doute suffisante à empêcher son accumulation qui deviendrait dangereuse pour l'organisme.

Mais si la bile, ou bien l'un ou plusieurs de ses éléments constitutifs pénètrent en excès dans la circulation, une véritable intoxication se produit, contre laquelle l'organisme lutte, soit en éliminant directement le poison, soit en le transformant de manière à le rendre moins dangereux ou plus facilement éliminable.

Les processus de défense, parmi lesquels certains seront étudiés spécialement avec quelques détails, peuvent être divisés en deux groupes : l'organisme lutte, soit à l'aide des cellules fixes constitutives de ses tissus, soit à l'aide de ses éléments mobiles.

Parmi ces derniers, ce sont les leucocytes qui paraissent jouer le rôle le plus important. Très rapidement après le début de l'intoxication biliaire, qu'il s'agisse de cholémie totale ou de cholémie partielle, le nombre des leucocytes augmente, passe par un maximum très élevé, puis décroît lentement. La fibrine ne subit pas de modifications.

Les éléments fixes interviennent suivant deux modes, en éliminant et en transformant les poisons.

L'élimination se produit soit par la peau qui fixe les pigments, puis les entraîne au dehors du fait de sa desquamation et de celle de ses annexes, cheveux et poils, soit par les glandes. C'est ainsi qu'on peut rencontrer de la bilirubine dans le lait, la sueur, la salive. Mais c'est surtout le rein qui agit dans ce sens et qui joue le rôle principal dans la défense de l'organisme. Il le débarrasse, à la fois, des pigments et des sels; toutefois, tandis que ces derniers, au moins jusqu'à plus ample informé, le traversent sans transformation, les pigments ne passent tels quels que si la cholémie devient très intense. Tant qu'elle reste modérée, le rein, du fait de son pouvoir réducteur et hydratant, transforme la bilirubine en urobiline plus diffusible et plus facilement éliminable. C'est peut-être pourquoi les sels semblent

être évacués plus rapidement que les pigments et c'est pourquoi tant de cas de cholémie peuvent demeurer inaperçus si l'on attend pour les reconnaître le passage de la bilirubine dans l'urine.

La peau possède aussi, en dehors de son rôle éliminateur, dont nous avons parlé plus haut, un pouvoir transformateur. Elle convertit, soit spontanément, soit à l'occasion d'excitations diverses, les pigments biliaires en mélanine qu'elle retient dans son épaisseur; l'organisme se trouve ainsi débarrassé d'une certaine quantité de pigments biliaires et les cellules de la peau ne souffrent pas, adaptées qu'elles sont à pouvoir supporter une quantité considérable de mélanine.

A côté de ces processus de défense, il en est vraisemblablement d'autres : il est permis, en effet, de supposer que ne restent pas indifférents le tissu interstitiel et certaines glandes à sécrétion externe dont le rôle n'est pas encore déterminé, non plus que les glandes à sécrétion purement interne, rate, capsules surrénales et surtout corps thyroïde, dont l'hypertrophie a été souvent notée dans la cholémie.

Quoi qu'il en soit, les moyens de défense contre l'empoisonnement biliaire sont multiples et puissants et de là résultent, dans la cholémie, des symptômes de réaction bien différents de ceux qui témoignent de la souffrance de l'organisme.

Leucocytose dans la cholémie expérimentale. (N° 272.)

Les recherches entreprises jusqu'à ce jour sur les variations du nombre des leucocytes dans la cholémie ont conduit les auteurs qui se sont occupés de cette question à considérer comme nulle l'action de la bile sur les globules blancs. La leucocytose que l'on observe fréquemment dans les cas d'ictère a été mise sur le compte de conditions diverses : infection d'où procède l'ictère, tuméfaction et réactions variables des organes hématopoiétiques, etc.

La bile est pourtant un liquide toxique, et *a priori* on pourrait supposer qu'elle doit se comporter comme les autres poisons, c'est-à-dire produire une leucocytose plus ou moins marquée, quand elle pénètre dans la circulation.

Pour trancher cette question, nous ne nous sommes pas adressés à l'examen de malades ictériques, chez qui des causes multiples interviennent pour modifier la composition du sang : avec Herscher, nous avons eu recours à la méthode expérimentale. Nous avons pu, ainsi, déterminer que, non seulement la bile, mais encore ses deux principes constitutifs les plus importants, les pigments et les sels, produisent, par leur introduction dans la circulation, une leucocytose rapide, considérable et persistante. Nous avons, en effet, pratiqué à des chiens des injections intra-veineuses de trois ordres :

1° *Injection de bile totale.* Les leucocytes, qui étaient au nombre de 13 950 avant l'injection, se sont élevés à celui de 39 525 le 3e jour et la leucocytose n'a disparu que le 10e jour;

2° *Injection de sels biliaires.* Les leucocytes, avant l'injection, étaient au nombre de 12 090; le 2e jour ils atteignaient celui de 34 255; ils ne sont revenus au chiffre primitif que le 5e jour;

3° *Injection de bilirubine.* Il y avait 17 827 leucocytes avant l'injection, 67 890 trois jours après; la leucocytose a persisté jusqu'au 8e jour.

En aucun cas, nous n'avons constaté d'hyperinose.

Les résultats de ces expériences semblent donc témoigner d'un processus de défense analogue à celui qu'on observe dans les diverses intoxications et dans l'infection ; mais tandis que, dans ce dernier cas, à l'hyperleucocytose se joint l'hyperinose, dans la cholémie, la fibrine n'est pas modifiée et seuls les leucocytes augmentent de nombre.

Origine rénale de l'urobiline (N° 275, 276, 287, 311 et *Thèse d'Herscher*[1].)

La question de l'origine de l'urobiline urinaire a soulevé des discussions nombreuses.

Les théories chimiques relatives à son mode de formation : théories hépatique, hématique, intestinale et histogénique rendent compte, peut-être, de quelques cas, mais elles sont insuffisantes pour expliquer les plus nombreux. Elles ne sont admissibles, en effet, que si l'urobiline, par l'intermédiaire de la circulation, arrive au rein toute formée, que si l'urobilinémie précède l'urobilinurie. Or, contrairement à ce qu'on admet habituellement, la présence de l'urobiline dans le sang est tout à fait exceptionnelle, même lorsque cette substance existe en très grande abondance dans l'urine.

Notre conviction à cet égard est basée sur les résultats négatifs fournis par l'examen spectroscopique et par l'analyse chimique. Nous avons étudié ainsi avec Herscher des centaines de sérums, et parfois, nos examens ont porté sur de très grandes quantités de ce liquide, lorsqu'une indication thérapeutique avait nécessité la saignée. Dans certains cas, enfin, nous avons pu expérimenter sur des litres de liquides pleurétiques ou ascitiques, liquides équivalents sinon identiques au sérum, sans y trouver la moindre trace d'urobiline.

Celle-ci manquant dans le sang, tandis qu'elle existe dans l'urine, doit nécessairement — la formation dans la vessie n'étant pas admissible, comme nous l'avons montré, — reconnaître une *origine rénale* ; mais quel est le mécanisme de sa production ?

Dans tous les cas d'urobilinurie sans urobilinémie, il existe plus de bilirubine dans le sérum qu'à l'état normal, si bien qu'on est en présence du type suivant : sérum contenant des pigments biliaires, mais pas d'urobiline; urines renfermant de l'urobiline, soit seule quand la cholémie est modérée, soit associée à des pigments biliaires quand la bilirubinémie est accentuée.

A priori, donc, on devait supposer que la bilirubine se transforme au niveau du rein en urobiline.

Les données théoriques relatives à la nature de l'urobiline et aux fonctions du rein sont favorables à cette hypothèse.

D'une part, en effet, on sait que l'urobiline ou hydrobilirubine est un produit qu'on peut obtenir, *in vitro*, en traitant par de l'amalgame de sodium de la bilirubine dont elle dérive par réduction et par hydratation. Si même, la réduction est poussée assez loin, ce n'est plus seulement de l'urobiline qui se forme, mais un corps plus réduit encore, le chromogène de l'urobiline. D'autre part, les expériences d'Ehrlich

1. Herscher. *Origine rénale de l'urobiline.* Thèse doct., Paris, 1902.

ont prouvé que le rein est capable d'agir comme réducteur et celles d'Abelous et Gérard qu'il possède un pouvoir hydratant.

L'expérimentation, enfin, nous a prouvé qu'il ne s'agissait pas là d'une simple hypothèse, car, en faisant agir des reins de lapins et de chiens sur des solutions de bilirubine placées à l'abri de l'air, de la lumière et de la putréfaction, nous avons vu se former de l'urobiline.

Tout concorde donc, faits cliniques, données théoriques et expérimentation, pour prouver que l'*urobiline urinaire reconnaît une origine rénale et qu'elle se forme au niveau du rein par réduction et hydratation des pigments biliaires renfermés dans le sang.* Il s'agit là d'un véritable processus de défense de l'organisme : les pigments biliaires, produits toxiques et peu diffusibles étant convertis en urobiline, substance très diffusible et par suite facilement éliminable.

Nous ne prétendons d'ailleurs pas que ce soit là le seul mécanisme de formation de l'urobiline et nous acceptons parfaitement que divers tissus et que diverses espèces microbiennes soient susceptibles de lui donner naissance aux dépens des pigments biliaires ; mais,seule, la théorie rénale permet de comprendre la formation de l'urobiline urinaire dans les cas, et ceux-ci constituent la régle, d'urobilinurie sans urobilinémie.

Les faits cliniques où l'on constate de l'urobiline dans l'urine s'expliquent alors de la manière suivante : lorsque la cholémie est légère,, à l'état physiologique par exemple, la totalité des pigments biliaires contenus dans le sang est transformée par une réduction active en chromogène de l'urobiline, qui passe seul dans l'urine. Si la cholémie s'accuse, il peut y avoir encore du chromogène de l'urobiline, mais c'est surtout de l'urobiline qu'on trouve dans l'urine sans pigments biliaires. Lorsque la cholémie se montre forte, le rein devient impuissant à transformer la totalité de la bilirubine qui lui est apportée par le sang et l'on trouve, simultanément, de l'urobiline et des pigments biliaires dans l'urine. Enfin, si la cholémie est extrême, le rein meiopragié, sans doute, par l'issue massive de la bile, perd son pouvoir réducteur et l'on ne trouve plus d'urobiline dans l'urine. Mais, au début et à la fin d'une telle cholémie, alors qu'une quantité moins considérable de pigments biliaires est apportée au rein, celui-ci conserve ou retrouve son pouvoir réducteur et l'urobiline existe dans l'urine, soit seule, soit associée aux pigments biliaires.

La valeur sémiologique de l'urobilinurie est donc tout autre que celle qu'on attribue à ce symptôme. L'urobiline n'étant pas, d'ordinaire, « le pigment du foie malade », sa présence dans l'urine ne témoigne pas d'une insuffisance hépatique, et de fait, nous avons vu manquer l'urobilinurie chez des malades dont le foie était manifestement insuffisant, tandis que nous l'avons observée chez des sujets dont les fonctions hépatiques étaient normales, ou même exagérées, ainsi que le prouvaient la fixation de quantités considérables de sucre et l'augmentation de l'urée émise quotidiennement.

Mais, si l'urobilinurie n'a d'ordinaire aucune valeur pour juger de l'état de la cellule hépatique, *elle traduit la présence de pigments biliaires dans le sang* et doit, à ce titre, être considérée comme *un signe révélateur*, comme *un indice précieux de cholémie*, car elle permet, en l'absence d'examen du sérum, de reconnaître les cas de cholémie légère ou modérée, infiniment plus fréquents que ceux où la cholémie devient telle qu'on puisse trouver la réaction de Gmelin dans l'urine.

Réactions électriques des nerfs et des muscles dans la cholémie (N°s 332, 333, 334, 339 et *Thèse de Frison*[1].)

La cholémie peut entraîner des modifications de l'excitabilité neuro-musculaire qui nous ont depuis longtemps frappés. L'hyperexcitabilité des muscles est facilement mise en évidence par l'examen clinique; mais, pour préciser son degré et pour bien établir ses relations avec la cholémie, il était nécessaire de recourir à l'examen électrique et de confirmer par une étude expérimentale les résultats ainsi obtenus. Nous avons, dans ce but, poursuivi avec Lereboullet et Albert-Weil des recherches qui ont fait l'objet de la thèse de M. Frison.

L'*étude clinique* de l'excitabilité électrique chez les cholémiques était particulièrement difficile, en raison des variations considérables observées d'un sujet à l'autre à l'état normal. Toutefois, par une technique rigoureuse, les causes d'erreur ont pu être évitées et nos recherches ont montré que, *dans les affections s'accompagnant de cholémie, l'hyperexcitabilité se manifeste d'une façon très appréciable et plus pour les muscles que pour les nerfs.*

Chez 12 malades atteints d'affections biliaires les plus diverses (cholémie familiale, ictère chronique simple, cirrhose biliaire, cirrhose syphilitique, ictère catarrhal), nous avons, toujours, à des degrés variables, constaté l'hyperexcitabilité électrique. Sur 4 de ces 12 malades, nous avons pu pratiquer l'examen électrique à des périodes différentes de leur maladie et nous avons constaté que l'hyperexcitabilité diminuait en même temps que la richesse du sang en bilirubine était moindre.

Toutefois l'intensité de l'hyperexcitabilité n'était pas exactement proportionnelle à celle de la cholémie, la prédisposition individuelle suffisant, d'ailleurs, à expliquer ces variations d'un sujet à l'autre.

Les résultats de l'examen électrique concordent avec ceux de nos recherches sur l'hyperexcitabilité mécanique des muscles lisses et volontaires. Nous avons noté chez nos malades la facilité avec laquelle se produisait la défense musculaire au moindre attouchement, la brusquerie et la netteté du myœdème, l'intensité du phénomène de la chair de poule.

L'*étude expérimentale* a confirmé les conclusions tirées de l'enquête clinique. Dans de nombreuses expériences faites chez la grenouille, nous avons enregistré les contractions du gastro-cnémien, puis noté de 10 en 10 minutes les modifications que subit cette contraction lorsqu'on a injecté dans le sac lymphatique dorsal une solution de bilirubine ou de sels biliaires, de la bile vésiculaire ou fistulaire, enfin du sérum cholémique. Ces expériences, dont nous ne pouvons ici relater les détails, ont montré que la *bilirubine est un excitant du muscle dont elle rend la contraction plus brusque, plus intense et plus brève*; cette action est toutefois plus nette à faible dose (un demi-milligramme de bilirubine) qu'à forte dose (cinq milligrammes et au-dessus). Les *sels biliaires* (glycocholate et tauro-

1. Frison. *Les réactions électriques des nerfs et des muscles dans la cholémie*. Thèse doct., Paris, 1904.

cholate de soude) ont, à faible dose (un milligramme), un pouvoir excito-moteur moindre que la bilirubine, mais pourtant net; à forte dose (un centigramme) ils semblent au contraire agir en sens opposé. La *bile fistulaire* est douée d'un pouvoir d'hyperexcitabilité que ne possède pas la *bile vésiculaire*, différence qui trouve, au moins en partie, son explication dans leur teneur différente en sels biliaires. Le *sérum cholémique* enfin possède le même pouvoir excito-moteur que la bilirubine, ce qui permet d'expliquer l'hyperexcitabilité musculaire constatée par nous chez les cholémiques.

Nous avons complété ces expériences par quelques autres sur le *muscle mis à nu* et, réserve faite de quelques détails, elles nous ont donné des résultats concordants, montrant l'amplitude plus grande de la contraction du muscle, après application de bilirubine.

Toutes ces constatations cliniques et expérimentales prouvent donc, de la manière la plus nette, le rôle de la cholémie dans la production de l'hyperexcitabilité électrique des muscles.

Les différences constatées expérimentalement dans l'action des éléments de la bile, suivant la quantité injectée, n'ont rien qui puisse surprendre, étant donnée la loi souvent vérifiée, suivant laquelle toute substance qui excite une fonction à faible dose, la paralyse à dose élevée : la bile peut à cet égard être rapprochée de la vératrine qui, à faible dose, augmente l'excitabilité musculaire et à forte dose, la fait disparaître presque constamment.

Aussi bien, en clinique, l'hyperexcitabilité musculaire peut-elle, vraisemblablement, faire place, dans certains cas de cholémie intense et prolongée, à une moindre excitabilité par épuisement musculaire progressif. Toutefois l'hyperexcitabilé musculaire est bien la règle dans toutes les affections s'accompagnant de cholémie.

Psychologie des cholémiques (N°s 305, 333.)

Avec Lereboullet, nous avons pu analyser, chez de nombreux sujets, l'état mental créé par la cholémie et nous avons pu reconnaître qu'il présente des traits spéciaux.

Souvent, la cholémie exerce une action excitante et plutôt favorable sur le fonctionnement cérébral: l'activité intellectuelle est vive, la volonté est tenace et va droit au but. Fréquemment, toutefois, le caractère est facilement emporté : les cholémiques sont irritables, agités, d'une nervosité extrême. Ils ont une *hyperexcitabilité cérébrale* que nous avons rapprochée de l'hyperexcitabilité périphérique, se manifestant chez eux du côté de la peau (chair de poule) ou des nerfs et des muscles (hyperexcitabilité mécanique ou électrique) (voir p. 57). Dans bien des cas, ils ont pourtant déjà, malgré leur apparence de santé, une tendance à la tristesse qui les empêche d'être satisfaits du présent, les laisse inquiets pour l'avenir. Cette tendance peut s'exagérer et, après une période plus ou moins longue d'excitation cérébrale, les malades présentent des symptômes de dépression nerveuse. Tantôt, alors, domine une *tendance à la tristesse et aux idées noires*, s'exagérant sous l'influence de causes variables et pouvant créer un véritable dégoût de la vie (*tædium vitae*). Tantôt ces cholémiques sont surtout *hypocondriaques*, se croient sans cesse malades et sont souvent considérés comme des malades imaginaires. Tantôt enfin, tout en redoutant la mort, ils en arrivent parfois à la désirer et à avoir des *idées de suicide*. A cette tendance mélancolique, se joignent souvent des modifications de la volonté qui reste incertaine et hésitante et du caractère qui devient mou, apathique, sans énergie.

C'est à la cholémie même que semble dû cet état mental spécial, observé, tant chez les sujets atteints de cholémie familiale que chez ceux qui souffrent de maladies biliaires plus accusées. Il se comprend mieux lorsqu'on le rapproche des modifications de l'excitabilité neuro-musculaire. De même que la bile ou ses divers éléments peuvent, suivant la dose, amener une hyperexcitabilité musculaire nette ou une diminution progressive de l'excitabilité, de même la bile peut avoir sur le cerveau une action excitante ou dépressive, suivant l'intensité de la cholémie. Souvent, en dépit d'une hyperactivité cérébrale manifeste, les malades accusent une sensation de malaise et de lassitude intellectuelle et physique. C'est que, de même que certaines intoxications amènent une sensation de bien-être connue sous le nom d'*euphorie* (le type en est l'intoxication morphinique), de même, d'autres peuvent entraîner une sensation inverse pour laquelle le nom de *dysphorie* peut être adopté (δυσφορος, pénible, accablant, mal portant, terme opposé à ευφορος, aisé à supporter, bien portant, etc.). La bile et ses composants semblent appartenir à cette seconde catégorie. Cette action dysphorique est, pour ainsi dire, la caractéristique du poison biliaire, de même que l'action euphorique est la caractéristique du poison morphinique. Tous deux se ressemblent en ce que, ayant à faible dose une action excitante et plutôt tonique, ils ont, à dose forte et suivant la résistance individuelle, une action dépressive. Et de même que la morphinomanie, avec tous les troubles de déchéance qu'elle entraîne, n'apparaît que chez certains sujets prédisposés, de même la cholémie chronique peut ne déterminer des phénomènes de dépression profonde que chez ceux dont le système nerveux est antérieurement prédisposé. Le rôle du terrain subsiste, ici comme ailleurs, et il est indispensable d'en tenir compte pour expliquer les différences d'action de la cholémie sur le système nerveux suivant les cas. Mais, si important qu'il soit, il est néanmoins certain que la cholémie provoque, en règle générale, une modification profonde du fonctionnement cérébral, caractérisée, au moins dans la majorité des cas, par l'hyperexcitabilité cérébrale plus ou moins accusée avec troubles dysphoriques surajoutés. Lorsque surviennent les phénomènes de dépression cérébrale, ils peuvent devenir prédominants et réalisent alors les diverses formes de la neurasthénie et de la mélancolie d'origine biliaire.

Action trophique et excitatrice de la bile. (N°s 291, 303, 334, 339.)

Les recherches que nous venons de résumer, d'autres encore inédites montrent bien que la cholémie modifie, à des degrés variables suivant les cas, la nutrition et le fonctionnement des organes et des tissus; grâce à elles, il est possible de préciser la signification et l'importance de ces modifications.

La bile exerce une *action trophique* manifeste non seulement sur le foie, mais sur

la plupart des autres organes, comme le montrent notamment les autopsies de sujets morts de cirrhose biliaire : chez eux, outre le foie et la rate, le pancréas, le cœur, les reins, le corps thyroïde etc., sont souvent augmentés de volume et de poids. Si, pour certains de ces organes, l'hypertrophie relève en même temps d'autres causes (selérose hypertrophique, congestion passive), pour d'autres et particulièrement pour les reins, il s'agit d'une hypertrophie simple, dont témoigne l'examen histologique et qui est très vraisemblablement due surtout à la cholémie. Qu'elles soient le fait de l'action directe de la bile sur les éléments anatomiques, ou qu'elles aient la signification d'hypertrophies réactionnelles de défense contre l'intoxication cholémique, ces hypertrophies organiques qui, parfois, s'accompagnent d'un véritable gigantisme biliaire ne sont pas niables. On peut les rapprocher de certaines hypertrophies cellulaires, et notamment de l'hypertrophie globulaire, notée au cours de l'ictère par M. Vaquez, laquelle va ordinairement de pair avec une augmentation de résistance des hématies.

La cholémie qui exerce cette action hypertrophiante, est-elle susceptible d'avoir une action inverse? Il serait prématuré de répondre à cette question, en se basant sur les rares faits de cirrhose biliaire atrophique post-hypertrophique, ou sur les arrêts de développements notés parfois dans les cirrhoses biliaires infantiles; cette action toutefois est vraisemblable, étant donné ce que l'on observe au point de vue fonctionnel.

L'*action excitante* de la bile est prouvée par ce que nous avons dit plus haut des troubles de l'excitabilité neuromusculaire et de l'excitabilité cérébrale provoquées par la cholémie. On peut en rapprocher l'excitabilité plus grande des nerfs sensitifs, celle des muscles lisses se traduisant notamment à la peau par la facilité de la chair de poule. De même la bradycardie des cholémiques paraît relever pour une part de l'hyperactivité du myocarde; des expériences actuellement en cours d'exécution prouvent en effet que, à faibles doses du moins, certains des éléments de la bile peuvent exciter la contractilité cardiaque. L'hyperpepsie, habituelle lors de cholémie, témoigne de l'hyperfonctionnement gastrique, la polyurie traduit l'hyperfonctionnement rénal, il peut exister des signes d'hyperfonctionnement hépatique. Il y a donc de multiples preuves cliniques et expérimentales de cette action excitante.

Mais, comparable en cela à la plupart des agents toxiques, la bile peut avoir des effets fonctionnels différents suivant la dose ou la durée de son action. L'excitation qu'elle amène, d'ordinaire, peut, soit d'emblée, soit à la longue, faire place à une *action déprimante*. Expérimentalement, nous avons ainsi vu la bile ou ses éléments amener, après injection à dose relativement élevée, l'épuisement rapide du muscle strié ou l'affaiblissement des contractions cardiaques. Cliniquement, nous avons souvent observé, au niveau du rein notamment, des effets de même ordre. Alors que, si la cholémie reste faible ou moyenne, le rein transforme en urobiline tout ou partie des pigments biliaires qui lui sont amenés, ceux-ci passent seuls dans l'urine lorsque la cholémie devient élevée ; il y a donc une disparition du pouvoir réducteur du rein qui paraît résulter de la méiopragie temporaire de l'organe produite par l'action de la bile sur son parenchyme. De même que l'intensité de la cholémie, la durée de celle-ci peut intervenir : lors de cholémie prolongée, même légère, on peut voir l'excitabilité cérébrale faire place à la dépression nerveuse, d'où apparition des phénomènes neurasthé-

niques. Il serait d'ailleurs surprenant que l'excitation produite par la cholémie n'aboutisse pas (au bout d'un temps variable suivant la résistance des sujets) à la fatigue, se traduisant par des symptômes de dépression.

Toutes ces constatations permettent de mieux comprendre la physiologie pathologique des affections s'accompagnant de cholémie et de saisir, à côté d'autres éléments, le rôle direct et indiscutable que joue, dans la production de nombre de symptômes, la présence de la bile dans le sang, grâce à cette double action trophique et excitatrice.

Nature de l'ictère hémaphéique. (N° 290 et *Thèse de Druault-Aubin*[1].)

L'ictère *dit* hémaphéique est un syndrome caractérisé par un ictère fruste, surtout localisé à la face, par la présence, dans le sérum, de pigments biliaires plus abondants qu'à l'état physiologique et par des modifications importantes des urines, qui, fortement teintées, couleur de la bière forte, prenant par action de l'acide nitrique une nuance acajou, renferment de l'urobiline en plus ou moins grande quantité et, exceptionnellement, des pigments biliaires vrais.

Les théories émises pour expliquer son mode de production ne nous paraissent pas acceptables.

Gubler incriminait l'hémaphéisme ; mais, l'hémaphéine, on le sait aujourd'hui, n'existe pas. Les Allemands soutenaient une origine urobilinique; mais l'urobiline, douée d'ailleurs d'un pouvoir tinctorial relativement faible, bien que supérieur à celui qu'on lui reconnaît d'ordinaire, ne se retrouve pas dans le sérum. En France, on admet, après le professeur Hayem, que l'ictère hémaphéique est un ictère polypigmentaire, dû à l'association de pigments biliaires vrais et modifiés; mais, le sérum, quand il est bien récolté, présente une réaction de Gmelin parallèle à l'intensité de sa coloration et nous pensons qu'il renferme seulement des pigments biliaires vrais.

Nous avons donc été conduits à admettre que la cholémie, base de l'ictère hémaphéique, est une cholémie ordinaire, habituellement modérée et nous avons pu l'évaluer dans la pneumonie, où s'observe l'ictère dit hémaphéique le plus typique, à 1 de bilirubine pour 15000 de sérum en moyenne. Cette cholémie suffit à expliquer les caractères du sérum et ceux de la peau, qui présente un aspect très analogue à celui qu'on peut noter dans la cholémie simple familiale.

Mais, ce qui est plus particulier, c'est l'état des urines qui, justement, a fait reconnaître l'ictère dit hémaphéique, alors que d'autres équivalents passaient inaperçus. La présence de l'urobiline et parfois des pigments biliaires est une conséquence de la cholémie. Celle-ci est d'ordinaire modérée et la totalité de la bilirubine contenue

1. Druault-Aubin. *Sur la nature de l'ictère hémaphéique.* Thèse de doct., Paris, 1903

dans le sérum est transformée en urobiline. Quelquefois, elle est plus accusée, et à côté de l'urobiline, on trouve dans l'urine des pigments biliaires en faible quantité. L'uro bilinurie et la cholurie, exceptionnelle, jouent certainement un rôle dans la teinte de l'urine et dans sa réaction nitrique, ainsi que nous le verrons; mais elles ne suffisent pas à les expliquer et il faut faire intervenir, pour une très grande part, la concentration urinaire.

L'urine de l'ictère dit hémaphéique est, en effet, concentrée, car ce syndrome s'observe dans des affections ayant pour conséquence l'oligurie : pneumonie, cirrhose alcoolique, asystolie, etc. Lorsque la diurèse s'accroît, l'hémaphéisme urinaire s'atténue ou disparaît même; si l'oligurie se reproduit, les urines redeviennent hémaphéiques. On peut d'ailleurs prouver expérimentalement le rôle de la concentration. Il suffit d'ajouter suffisamment d'eau à une urine hémaphéique pour lui rendre les apparences et les réactions normales et il suffit, par contre, de concentrer une urine normale, jusqu'à un certain degré, pour la transformer en urine hémaphéique. Mais, la dilution de l'urine doit être telle que la diurèse, en vingt-quatre heures, serait supérieure au taux physiologique et la concentration de l'urine normale doit être telle que l'oligurie serait plus marquée, pour une intensité donnée d'hémaphéisme urinaire, qu'elle n'est, en réalité en clinique. C'est qu'en effet, l'urobilinurie intervient pour sa part et s'associe à la concentration pour teinter l'urine et pour donner naissance à sa réaction nitrique.

On peut, par suite, donner de l'urine hémaphéique la définition suivante : *c'est une urine provenant d'un malade cholémique, renfermant à ce titre de l'urobiline constamment ou presque, des pigments biliaires exceptionnellement et concentrée, raréfiée, le plus souvent du fait de la maladie, cause de la cholémie.*

L'ictère dit hémaphéique est donc, en réalité, pour Herscher et pour nous, un ictère biliphéique, au sens propre du mot, puisqu'il résulte de la résorption de pigments biliaires vrais. Il est acholurique le plus souvent, parce qu'il est occasionné par une cholémie d'ordinaire modérée, permettant la transformation totale en urobiline de la bilirubine contenue dans le sérum. Il est caractérisé cliniquement par l'adjonction, purement fortuite, à cette cholémie modérée, d'une diminution de la diurèse.

En résumé, on doit l'envisager, dans la règle, comme un *ictère acholurique avec oligurie*.

Classification des ictères. (Nos 275, 276, 290, 311 et *Thèses d'Herscher*[1], *de Drauult-Aubin*[2], *de Devaux*[3].)

La notion de l'origine rénale de l'urobiline urinaire, celle de l'absence dans l'ictère dit hémaphéique de pigments biliaires modifiés dans le sérum et celle de

1. *Loc. cit.*
2. *Loc. cit.*
3. Devaux. *Sur l'ictère acholurique de la néphrite interstitielle.* Thèse Doct. Paris, 1904.

l'existence d'une cholémie physiologique, nous ont servi de bases principales pour établir une classification rationnelle des ictères.

Pour nous et pour Herscher, ceux-ci sont tous de même nature et sont occasionnés par la présence de pigments biliaires vrais dans le sérum sanguin. Ce qui les différencie les uns des autres, c'est l'intensité de la cholémie et notre méthode de cholémimétrie nous a permis de vérifier le bien fondé de notre classification.

A l'état physiologique, il existe une certaine quantité de pigments biliaires dans le sérum, en moyenne 1 de bilirubine pour 36 500 ; la peau présente une très légère coloration jaune; dans l'urine, on trouve du chromogène de l'urobiline : c'est *l'ictère acholurique physiologique*.

A l'état pathologique, deux éventualités peuvent se produire : ou bien la cholémie diminue, il y a *hypocholémie* et l'on ne saurait alors parler d'ictère ou bien, au contraire, une *hypercholémie* se manifeste, source de *l'ictère pathologique*.

Celui-ci comprend deux types, suivant l'intensité de la cholémie. Tant que les pigments restent en quantité moyenne dans le sérum, ils sont transformés en totalité par le rein en urobiline : *l'ictère est acholurique*. Il en est ainsi, tant que le taux de la bile dans le sérum reste au-dessous de chiffres variant entre 1 pour 6000 et 1 pour 9000 environ[1]. Au delà, au contraire, les pigments biliaires, en totalité ou partiellement, passent dans l'urine : *l'ictère est cholurique*.

Les *ictères acholuriques* sont extrêmement fréquents. Le chiffre moyen de la cholémie qui les occasionne oscille entre 1/15000 et 1/20000 (pneumonie, cholémie familiale, néphrite interstitielle). L'état des téguments, le plus souvent observé, est celui que nous avons décrit dans la cholémie familiale avec toutes ses variantes; quant aux urines, elles offrent des caractères différents suivant les cas et, d'après leur abondance, nous avons décrit trois variétés principales à l'ictère acholurique.

Tantôt, *le taux de la diurèse est sensiblement physiologique*, comme dans la cholémie simple familiale où l'on rencontre, en moyenne, 1 gr. de bilirubine pour 17000 gr. de sérum; l'urine a des apparences ordinaires, sa seule modification, au point de vue qui nous occupe, est la présence de l'urobiline : à cette variété, nous appliquons la désignation *d'ictère acholurique avec diurèse normale*.

Tantôt *l'urine est peu abondante*, elle est haute en couleur, donne avec l'acide nitrique la réaction de Gubler et paraît renfermer d'autant plus d'urobiline qu'elle est plus concentrée; le syndrome constitue l'ictère dit hémaphéique, comme dans la pneumonie, où le taux moyen de la cholémie est de 1/15000 : c'est *l'ictère acholurique avec oligurie*.

Tantôt, enfin, au contraire, *l'urine est surabondante*, par suite pâle, *leucosurique*;

1. Les chiffres ne sont pas encore rigoureusement déterminés; nous ne les donnons qu'à titre d'indications et pour mieux faire comprendre notre manière de voir. On conçoit, d'ailleurs, qu'ils puissent varier suivant l'état du rein, suivant que son pouvoir réducteur est normal, accru ou diminué.

l'urobilinurie paraît peu intense, peut même passer inaperçue du fait de la polyurie. Cette variété s'observe surtout au cours de la néphrite interstitielle où la bilirubinémie est en moyenne de 1/20000 : tel est l'*ictère acholurique avec polyurie*.

L'*ictère cholurique* s'accompagne, le plus souvent, d'un ictère franc des muqueuses et de la peau. Seul reconnu par nombre de médecins, qui, n'examinant pas le sérum et demandant plus à l'examen des urines qu'à celui des téguments, attendent, pour reconnaître la cholémie, qu'il existe de la cholurie, il se présente sous deux formes particulières : ou bien le rein transforme encore une partie des pigments biliaires en urobiline tandis qu'il laisse passer intact le reste : l'*ictère est à la fois cholurique et urobilinique*, c'est l'*ictère mixte*. Ou bien la quantité des pigments biliaires contenue dans le sérum devient telle que le rein, perdant son pouvoir réducteur, les laisse passer sans aucune transformation : *l'ictère cholurique pur*, ictère biliphéique des classiques, est réalisé. Nous estimons que le phénomène se produit lorsque la cholémie devient supérieure à 1/2500 environ.

La classification des ictères peut donc être résumée dans le tableau ci-dessous.

CLASSIFICATION DES ICTÈRES.

I. — Ictère acholurique physiologique.

Sérum. — Contient 1 gr. de bilirubine pour 36500 grammes en moyenne.
Téguments. — Offrent la lègère teinte jaune normale.
Urines. — Renferment du chromogène de l'urobiline.

II. — Ictères acholuriques pathologiques.

Sérum. — Contient 1 gr. de bilirubine pour 15 à 20000 grammes en moyenne.
Téguments. — Offrent la teinte bilieuse, les conjonctives n'étant pas colorées.
Urines — Renferment de l'urobiline.
D'après la quantité des urines émises on distingue 3 variétés cliniques d'ictère acholurique pathologique :
1° L'ictère acholurique avec diurèse normale.
2° L'ictère acholurique avec oligurie ; c'est l'ancien ictère hémaphéique.
3° L'ictère acholurique avec polyurie.

III. — Ictères choluriques pathologiques.

Sérum. — Contient de 1 gr. de bilirubine pour 6000 à 9000 gr. jusqu'à 1 pour 900 gr.
Téguments. — Ictère franc de la peau et des muqueuses.
Urines. — Renferment des pigments biliaires avec ou sans urobiline. Elles ne contiennent que des pigments biliaires (Ictère cholurique pur) quand, dans le sérum, la bilirubine s'élève au taux de 1/2500 environ et au-dessus. Elles renferment, en outre, de l'urobiline (ictère mixte), quand ce chiffre n'est pas atteint.

Dans ce tableau se rangent tous les ictères, hormis celui des nouveau-nés qui, ainsi que nous l'avons montré plus haut (p. 13), malgré son intensité, est un ictère sans cholurie et même souvent sans urobilinurie ce qu'explique, peut-être, pour une part, l'état fonctionnel rudimentaire des reins à la naissance.

Il suffit donc d'y jeter un coup d'œil pour comprendre que, suivant les moments, un malade puisse présenter diverses modalités cliniques d'ictère, et si l'on ne saisissait pas jadis pourquoi un même ictère est, selon les instants, hémaphéique, mixte ou biliphéique, on conçoit maintenant que, pour passer de l'ictère acholurique physiologique à l'ictère cholurique pur, un malade doive traverser nécessairement, au fur et à mesure que progresse la cholémie, des phases où son ictère sera successivement acholurique pathologique, puis cholurique et urobilinurique ; des phénomènes inverses se produiront lorsque la cholémie décroîtra.

Ictère acholurique dans la néphrite interstitielle (N°s 271, 311, 358 et *Thèse de Devaux*[1]).

Avec Herscher, nous avons attiré l'attention sur un syndrome observé très fréquemment, presque constamment, dans la néphrite interstitielle.

Le sérum est hypercoloré; il renferme plus de pigments biliaires qu'à l'état physiologique, sa teneur moyenne en bilirubine est de 1/20000. La peau, notamment à la face, présente, d'ordinaire, une coloration semblable à celles qui existent dans la cholémie simple familiale et dans la pneumonie. Parfois, les téguments et même les conjonctives offrent une nuance jaune pâle, ressemblant de très près à la teinte jaune paille du cancer. C'est qu'alors à la cholémie s'associe une anémie marquée dont nous avons montré l'importance dans les néphrites (p. 97). Exceptionnellement, un ictère cutané et conjonctival est nettement apparent.

Les urines, très abondantes et par suite faiblement teintées, contiennent de l'urobiline en quantité plus ou moins considérable. Quelquefois, pourtant, l'urobilinurie paraît faire défaut; mais il est permis de se demander si, alors, l'urobiline, peu abondante, ne passe pas inaperçue parce qu'elle est très diluée du fait de la polyurie et si, après une concentration suffisante, l'urine, qui prendrait, ainsi que nous l'avons montré, les apparences hémaphéiques, ne contiendrait pas autant d'urobiline ou presque que dans la pneumonie.

Quoi qu'il en soit, il existe, dans la néphrite interstitielle, un ictère acholurique qui, mis à part l'*ictère pâle*, rarement observé, et l'ictère cutané intense, encore plus exceptionnel, tire sa principale caractéristique clinique de la polyurie qui l'accompagne.

Son mode de production n'est pas encore nettement élucidé : il reconnaît vraisemblablement une origine hépatique. Pourtant, nous avons vu les lésions du foie ordinairement signalées dans les néphrites manquer dans un cas où justement l'ictère était des plus intenses. Aussi, peut-on se demander si la rétention, du fait de l'imperméabilité rénale, de la bilirubine normalement contenue dans le sérum sanguin, n'est pas la cause de cet ictère. D'autant que, chez le chien, la ligature des uretères donne naissance

1. *Loc. cit.*

à de la cholémie. Mais, de plus en plus, nous constatons l'existence dans la néphrite interstitielle de l'urobilinurie, témoignant de l'élimination de la bilirubine, et nous sommes portés à admettre l'origine hépatique.

La valeur sémiologique de l'ictère acholurique de la néphrite interstitielle est importante, car, d'une part, c'est la seule néphrite où nous l'ayons observé (dans la néphrite parenchymateuse le sérum est plutôt hypoteinté) et, d'autre part, le syndrome d'ictère pâle, quelquefois réalisé à une période avancée de la maladie, alors que la cachexie s'est accusée, pourrait faire croire, si l'on n'était prévenu, à un cancer latent.

Réaction agglutinante dans l'ictère (N° 313 et *Thèse de Lecointre*[1]).

La recherche de l'agglutination du bacille d'Eberth par le sérum des ictériques, poursuivie principalement à l'étranger, a donné lieu, dans ces dernières années, à toute une série de publications. Les résultats déconcertants et parfois contradictoires obtenus par les divers observateurs nous ont engagé à reprendre cette étude, mais sur des bases expérimentales rigoureuses et absolument identiques dans tous les cas; de plus, grâce à la cholémimétrie, nous avons pu, en dosant la bilirubine contenue dans chaque sérum en expérience, évaluer, avec une précision inconnue jusqu'alors, le degré d'imprégnation biliaire présenté par les malades.

Or, sur une série de 30 malades, cholémiques à des degrés extrêmement variables et dont l'ictère relevait d'origines diverses, nous n'avons pu, que 2 fois seulement, avec Lippmann, constater une séro-réaction positive. Dans ces 2 cas, d'ailleurs, l'histoire clinique, scrupuleusement étudiée, nous permit de relever certains détails permettant à bon droit de soupçonner une infection éberthienne latente.

Nous pensons donc qu'en réalité le passage dans le sang des éléments de la bile ne peut en aucune façon être incriminé comme la cause de la réaction agglutinante. La teneur en bile du sérum sanguin, si élevée soit-elle, n'exerce aucune influence sur la production de ce phénomène. L'expérimentation, d'ailleurs, prouve surabondamment que la bile est dénuée de tout pouvoir agglutinatif vis-à-vis des microbes et du bacille d'Eberth en particulier. La latence de certaines affections typhiques du tube digestif, si souvent appelées embarras gastriques, l'envahissement fréquent des voies biliaires par le bacille d'Eberth permettent une tout autre interprétation de ces faits d'agglutination dans l'ictère. Nous sommes pour notre part très porté à croire qu'il s'agit dans tous les cas d'une réaction vraiment spécifique relevant de la nature éberthienne de l'infection biliaire.

Mélanodermies d'origine biliaire (N° 268, 271 et *Thèse de Michel*[2]).

La cholémie joue un rôle considérable dans la production d'un grand nombre de mélanodermies, généralisées ou localisées, spontanées ou provoquées. C'est l'observa-

1. Lecointre. *La réaction du séro-diagnostic dans l'ictère.* Thèse doct., Paris, 1904.
2. Michel. *Les mélanodermies d'origine biliaire.* Thèse doct., Paris, 1902.

tion de nombreux cas de cholémie familiale et de maladies diverses du foie qui nous a, avec Lereboullet, amenés à cette conclusion.

Nous avons noté chez nos malades, avec une fréquence particulière, la présence sur les téguments et particulièrement sur la face, de *nævi pigmentaires* divers, notamment de grains de beauté, de *taches de rousseur*, de *taches biliaires* tantôt isolées, tantôt ayant l'aspect d'une pigmentation périoculaire (*lunette pigmentaire*), tantôt constituant un véritable masque (*masque biliaire*); le masque de la grossesse et les diverses *pigmentations gravidiques* (ligne brune abdominale, pigmentation des seins) semblent souvent influencés par la cholémie; nous avons, à cet égard, recueilli des observations qui ont la valeur de véritables expériences. D'autres fois, la pigmentation est diffuse: dans ces cas, elle peut donner au visage l'*aspect gris, terreux*, fréquent chez les cirrhotiques et parfois elle simule la mélanodermie addisonienne.

Dans d'autres faits, la cause occasionnelle de la pigmentation est plus nette, mais le rôle de la cholémie n'est pas moins évident. Nous avons constaté, chez des cholémiques, la présence de *pigmentations provoquées*, consécutives à la chaleur, au grattage, à l'application de vésicatoires, etc. De même, nous avons pu mettre en relief le rôle de la cholémie dans certaines pigmentations consécutives aux dermatoses, dans les mélanodermies d'origine médicamenteuse (arsenic, antipyrine).

Ce rôle est enfin hors de doute dans certains cas d'*ictère noir*; dans un fait suivi par nous, il s'agissait d'un ictère chronique à poussées successives, remontant à la naissance; la pigmentation, généralisée et remarquablement intense, commençait peu après le début de chaque poussée d'ictère et disparaissait lorsque l'ictère avait lui-même disparu.

Les *pigmentations des muqueuses* sont exceptionnelles, mais peuvent s'observer quelquefois.

L'*examen histologique*, pratiqué dans quatre cas, a montré l'exagération de la pigmentation épidermique normale: les cellules de la couche basale de l'épiderme étaient bourrées de granulations pigmentaires noires, celles-ci étaient encore abondantes dans les couches plus superficielles du corps muqueux de Malpighi, puis disparaissaient complètement; les amas pigmentaires dermiques faisaient presque entièrement défaut. Les granulations pigmentaires n'ont pas donné les réactions du pigment ocre et paraissaient en tout semblables aux granulations de mélanine du pigment normal.

Dans ces mélanodermies d'origine biliaire, le rôle de la cholémie est hors de doute; elle n'agit pas seulement en excitant la fonction pigmentaire de l'épiderme, elle paraît surtout intervenir en apportant aux cellules épidermiques le pigment aux dépens duquel elles peuvent former la mélanine. Suivant l'activité de ces cellules, suivant l'intensité et l'ancienneté de la cholémie, la pigmentation est plus ou moins marquée, apparaît spontanément ou est provoquée par une cause accidentelle (chaleur, grattage, vésicatoire, etc.). On peut, d'ailleurs, concevoir cette exagération de la fonction pigmentaire de l'épiderme comme un moyen de défense opposé à la cholémie: le pigment biliaire est ainsi fixé et transformé. Il y a même lieu de se demander si, dans la pigmentation normale de la peau, la cholémie physiologique n'intervient pas de la même manière. On doit, enfin, rapprocher les mélanodermies substituées à l'ictère, de l'urobilinurie substituée à la cholurie et comme elles, révélatrice de la cholémie. Ces deux ordres de symptômes montrent le rôle important que jouent la peau, d'une part, le rein, de l'autre, dans l'élimination et la transformation des pigments biliaires contenus dans le sang[1].

1. Dans une thèse récente de doctorat ès sciences le Dr Mandoul a confirmé les constatations faites par nous (Mandoul. *Recherches sur les colorations tégumentaires*. Thèse de doctorat, Paris, 1903.

Des expériences, actuellement en cours, préciseront le mode d'action de la cholémie dans la production des mélanodermies, prouvé déjà nettement par l'observation clinique.

Xanthélasma et cholémie (Nos 291, 230).

Nous avons établi dès 1900, avec Lereboullet, que le xanthélasma, alors même qu'il ne s'accompagnait pas d'ictère vrai, pouvait être un des signes révélateurs d'une affection des voies biliaires et notamment de la cholémie simple familiale. De nombreux faits nous ont permis depuis d'établir que *tout sujet porteur de xanthélasma est par là même suspect de cholémie.*

La xanthochromie des xanthomateux, décrite par Carry et par M. Besnier, est, en réalité, bien due à la présence des pigments biliaires dans le sang et se superpose à la teinte jaune de la peau habituelle dans l'ictère acholurique. Il n'y a, dès lors, plus lieu d'opposer le soi-disant xanthélasma sans ictère au xanthélasma des ictériques; dans les deux cas il relève de la même cause générale, la cholémie chronique.

Cette conception permet d'ailleurs d'expliquer certains points spéciaux de son étiologie : telle sa plus grande fréquence chez les Israélites, plus particulièrement exposés aux affections biliaires, tel aussi son caractère familial souvent observé. MM. Morichau-Beauchant et Bessonnet ont, dans un travail récent, appuyé de nouveaux arguments cette manière d'interpréter les faits.

Dans certains cas, nous avons pu préciser le rôle de la cholémie, en pratiquant la cholémimétrie : dans un d'entre eux, concernant une malade atteinte de xanthélasma sans ictère, le sérum contenait une proportion de bilirubine égale à 1/15 000, l'examen et l'interrogatoire révélant d'ailleurs de nombreux signes de cholémie familiale.

L'absence d'ictère cholurique actuel ou ancien ne doit donc pas faire nier l'origine biliaire du xanthélasma. Il faut, dans de tels cas, rechercher, avec soin, l'état du tégument et, s'il y a doute, examiner les urines et le sérum. On voit alors, qu'en réalité, le *xanthélasma est toujours lié à l'ictère* : tantôt il y a *ictère cholurique et xanthélasma*, ce sont les cas les plus rares ; tantôt, comme dans le fait que nous venons de rappeler, il y a *ictère acholurique et xanthélasma*. D'après ces observations, le xanthélasma des diabétiques rentre sans doute dans ce groupe de faits et c'est vraisemblablement à cause du terrain biliaire sur lequel il se développe souvent que le diabète s'accompagne fréquemment de xanthélasma.

Enfin, d'après les résultats de la cholémimétrie, il nous semble que, dans la règle, le xanthélasma correspond à des faits où la cholémie est assez notable et sa constatation acquiert ainsi une certaine valeur diagnostique.

Urticaire et prurigo d'origine biliaire (Nos 286, 291).

Dans la pathogénie de l'urticaire et des diverses variétés de prurigo, il faut, selon Lereboullet et nous, faire jouer un rôle beaucoup plus important qu'on ne l'a fait jusqu'ici à la cholémie.

De très nombreuses observations nous ont montré que l'urticaire est, presque toujours, d'origine biliaire. Quelle que soit la cause alimentaire invoquée par les malades, on retrouve souvent chez ceux-ci les signes révélateurs de la cholémie, décelée, en outre, par l'examen du sérum. Il en est de même dans les cas de prurigo et dans deux faits de prurigo de Hebra nous avons pu facilement mettre en évidence le rôle de la cholémie.

Sans doute la cholémie n'intervient pas seule, une part doit être laissée à la prédisposition personnelle, une autre à certaines causes occasionnelles, mais elle constitue une cause prédisposante importante et souvent nécessaire. Le traitement basé sur cette notion permet d'ailleurs souvent d'obtenir l'amélioration parallèle du trouble cutané et de l'affection biliaire causale.

MALADIES DU FOIE

Le terrain hépatique (Nos 515, 342, 249).

Depuis longtemps, il est reconnu que dans le développement des affections du foie interviennent, outre la cause qui a en apparence déterminé la maladie, d'autres conditions étiologiques agissant comme causes prédisposantes. C'est ainsi que tout alcoolique ne devient pas cirrhotique et que, malgré l'existence de nombreuses causes de contamination, les kystes hydatiques du foie restent, dans nos pays, une affection assez rare.

De même qu'il existe un *terrain biliaire*, il existe donc un *terrain hépatique*. Et c'est seulement depuis les travaux qui nous ont permis de préciser la nature de ce terrain biliaire, que nous avons abordé avec fruit l'étude du terrain hépatique. Grâce à la notion de la cholémie familiale, nous avons pu reprendre, avec Lereboullet, l'étude étiologique des affections du foie proprement dites et constater qu'elles se développent elles-mêmes sur le terrain de la cholémie familiale et non chez tous les sujets.

Les *cirrhoses alcooliques* surviennent chez des sujets ainsi prédisposés : nous avons

à peu près toujours retrouvé dans les antécédents de ceux qui en sont atteints tout ou partie des symptômes de la cholémie familiale.

Le *cancer primitif du foie* semble, également, se développer surtout chez des cholémiques et parfois l'on peut retrouver la double hérédité cancéreuse et biliaire expliquant la localisation au foie du néoplasme primitif.

Enfin les *kystes hydatiques du foie*, dans nos pays du moins, n'apparaissent que chez des sujets antérieurement prédisposés par la cholémie familiale.

Toutes ces constatations concordent pour faire admettre l'existence d'un terrain hépatique. Et grâce à elles, on comprend mieux la coexistence possible de ces diverses affections chez un même sujet. Au kyste hydatique notamment s'associent, parfois, cirrhose biliaire, cirrhose alcoolique, lithiase biliaire, cancer. Toutes ces affections se développant sur le même terrain, il est naturel qu'on les observe parfois simultanément et leur coexistence est même un argument de plus en faveur du rôle joué par le terrain hépatique.

ALCOOLISME DU FOIE

Cirrhoses alcooliques et cholémie familiale (N° 515).

Chez la plupart des malades atteints de cirrhose alcoolique que nous avons suivis depuis plusieurs années. nous avons pu mettre en évidence l'existence antérieure de la cholémie familiale : leur teint jaune ne datait souvent pas du début de la cirrhose, mais remontait à l'enfance; ils avaient eu, bien avant les premiers signes de la maladie du foie, divers symptômes de cholémie familiale (épistaxis, migraines, urticaire, dyspepsie, etc.); dans leur famille on retrouvait, plus ou moins au complet, des signes permettant d'affirmer l'existence de la cholémie familiale, ou d'une autre affection des voies biliaires. Anatomiquement, l'association possible avec la lithiase vésiculaire, la présence, pour ainsi dire constante, de lésions des voies biliaires intra-hépatiques sur les coupes de foies atteints de cirrhose alcoolique, enfin la fréquence de lésions associées du pancréas et de l'appendice, montrent bien que ces cirrhoses ne se développent que sur un terrain spécial et ce terrain est le même que celui des affections biliaires.

On comprend, étant donnée la parenté embryogénique de la cellule hépatique et de la cellule des conduits biliaires, qu'une même influence héréditaire puisse s'exercer sur les deux ordres de cellules : tandis que les cellules des conduits biliaires permettent aisément l'infection biliaire ascendante, d'où angiocholite plus ou moins grave, les cellules hépatiques peuvent être touchées facilement par un poison comme l'alcool.

Le rôle de la cholémie familiale antérieure doit, d'ailleurs, être rapproché de celui que nous lui attribuons également lors de cancer primitif du foie ou de kyste hydatique du foie.

Cirrhose alcoolique hypertrophique anascitique (*Thèse de Beauchef*[1]).

Dans notre *Exposé de titres* (p. 74), on trouvera le résumé de la description que nous avons donnée de ce type en 1899. Avec Jomier, nous en avons recueilli depuis lors plusieurs observations nouvelles et nous lui avons consacré un travail encore inédit basé sur 68 cas. Notre externe Beauchef s'en est inspiré pour la rédaction de sa thèse.

Le danger de cette cirrhose réside, essentiellement, dans la rupture de varices de l'œsophage, de l'estomac ou de l'intestin et c'est pourquoi, sous la désignation de *cirrhose hémorragique*, on a décrit des faits dont la majeure partie ressortit à ce type. Les hémorragies qui se produisent alors entraînent le plus souvent, mais non toujours, une mort foudroyante. La rate, qui, d'ordinaire, est notablement hypertrophiée pendant la vie, se montre alors, à l'autopsie, flasque, ridée, très notablement diminuée de volume et par suite d'un poids à peine plus élevé qu'à l'état normal. Cette répercussion se comprend aisément si l'on admet que hémorragies et splénomégalies découlent d'un même mécanisme physiologique à savoir l'hypertension portale.

Souvent, cette cirrhose donne lieu à des erreurs de diagnostic et notamment est prise pour un kyste hydatique du foie.

Cirrhoses atrophiques post-hypertrophiques (N° 300 et *Thèse de Mlle Markow*[2]).

Les deux types anatomo-cliniques de la cirrhose alcoolique vulgaire, le type atrophique reconnu par Laënnec, le type hypertrophique décrit par nous avec Hanot, ne représentent pas deux espèces morbides distinctes, car non seulement ils sont liés par une série de cas intermédiaires, mais encore ils peuvent se transformer parfois l'un dans l'autre. Si, le plus communément, ainsi que nous l'avons montré avec Hanot, le foie orienté, sous l'action de l'alcool, vers le type hypertrophique de la cirrhose, demeure indéfiniment hypertrophié et ne diminue que dans des proportions limitées, il est des cas dans lesquels sa rétrocession est considérable et va jusqu'à une atrophie plus ou moins notable. Avec Lippmann, nous avons rencontré, tant en ville qu'à l'hôpital, plusieurs faits de cet ordre où la succession des deux phases, l'une hypertrophique, l'autre atrophique, ne fut pas douteuse et pour lesquels nous avons proposé la désignation de *cirrhoses atrophiques post-hypertrophiques*.

La cirrhose biliaire elle-même, presque toujours hypertrophique, peut, comme la cirrhose alcoolique hypertrophique, entraîner exceptionnellement l'atrophie secondaire du foie. A côté de cas très rares dans lesquels l'hypertrophie hépatique n'avait jamais

1. Beauchef. *De la cirrhose alcoolique hypertrophique anascitique*. Th. doct., Paris, 1904.
2. Mlle Markow. *Les cirrhoses atrophiques post-hypertrophiques*. Thèse doct., Paris (en préparation).

été relevée avant que l'atrophie ne soit constatée, nous en avons suivi d'autres, également très rares, où la succession de deux périodes, l'une hypertrophique, l'autre atrophique, fut dûment observée, en dehors de toute obstruction calculeuse permanente du cholédoque. Ce mode de terminaison, si anormal soit-il, ne doit point être méconnu.

Les conditions qui orientent la cirrhose alcoolique tantôt vers l'hypertrophie et tantôt vers l'atrophie sont trop mal connues pour que l'on puisse discuter avec profit celles qui sont capables d'amener la transformation d'une cirrhose hypertrophique en atrophique. Mais si la cirrhose hypertrophique représente, ainsi que nous en avons émis la supposition, la modalité anatomo-clinique des sujets qui luttent et se défendent, soit parce qu'ils sont vigoureux, soit parce que l'intoxication est restée légère, peut-être pourrait-on invoquer dans ces cas de cirrhose atrophique post-hypertrophique, un incident pathologique, une affection intercurrente qui diminue la résistance du sujet; de fait, ce détail a été relevé dans toutes nos observations, ainsi que dans celles publiées jusqu'ici par d'autres auteurs.

Stéatosa hépatiqua latante des alcooliques (N° 269 et *Thèse de Mme Gambaroff*[1]).

Poursuivant, avec Lereboullet, des recherches antérieurement résumées sur la pneumonie des alcooliques (*Exposé des titres*, p. 20), nous avons été amenés à constater combien fréquemment les buveurs d'habitude ont, en état de santé apparente, le foie atteint de stéatose. C'est cet état dont nous avons donné une description spéciale sous le nom de *stéatose hépatique latente* et auquel Mme Gambaroff a consacré sa thèse.

Il se caractérise cliniquement par une hépatomégalie modérée, indolente, sans accroissement de la consistance et sans déformation consécutive de l'abdomen. Même dans l'état de santé, on peut constater de légers troubles du chimisme hépatique (glycosurie digestive, hypoazoturie, etc.) ou noter l'apparition d'hémorragies, à plus ou moins longs intervalles (épistaxis, métrorragies, etc.).

L'importance de cette stéatose latente résulte de ce que, s'observant fréquemment chez des sujets jeunes, elle constitue la tare cachée qui assombrit le pronostic de maladies en apparence bénignes. La pneumonie évoluerait normalement sans cette cause d'aggravation, car le cœur et les vaisseaux des sujets sont d'ordinaire sains. Du fait de cette lésion hépatique, elle est fréquemment mortelle et lorsqu'elle guérit, elle présente une évolution traînante avec des complications variées. Il en est de même des autres maladies intercurrentes, souvent plus graves chez ces sujets que chez des hépatiques avérés, dont, malgré la maladie du foie, le fonctionnement hépatique reste normal. Le rôle de l'altération hépatique dans la production des accidents mortels n'est pas douteux et l'on peut dire que *les malades meurent alors, non de leur maladie du foie, mais à cause de leur maladie du foie.*

1. Mme Gambaroff. *La stéatose hépatique latente des alcooliques.* Thèse doct., Paris, 1903.

Il s'en faut, d'ailleurs, que l'évolution soit toujours fatale et à côté de ces faits où la mort survient à l'occasion d'une maladie intercurrente, de ceux qui, peut-être, aboutissent à la cirrhose hypertrophique graisseuse, il en est d'autres où, le malade cessant de s'alcooliser, l'affection peut rétrocéder. Il n'y a ici, en effet, au moins pendant un temps, aucune altération irrémédiable. La cirrhose fait communément défaut; il n'y a pas d'altération profonde des vaisseaux portes ou des canaux biliaires et si la surcharge graisseuse de la cellule est évidente, du moins son noyau est-il d'ordinaire intact. Aussi, conçoit-on que l'affection puisse parfois s'arrêter et guérir. Et si elle est peut-être *la plus fréquente des maladies du foie d'origine alcoolique*, elle est, sans doute aussi, la plus curable.

A côté de la stéatose hépatique latente, il conviendrait de faire une place à la *cirrhose graisseuse latente* et à la *cirrhose latente*, qui peuvent avoir la même influence qu'elle sur l'évolution fatale des maladies intercurrentes. Mais, moins fréquentes que la stéatose hépatique, elles sont aussi moins aisément méconnues. Elles forment avec elle un groupe naturel de faits importants à connaître; certaines des complications qu'ils entraînent, notamment les hémorroïdes, peuvent être regardées comme primitives, alors qu'en réalité, l'affection hépatique a déterminé leur apparition.

CANCER DU FOIE.

Cancer primitif du foie et cholémie familiale (N° 342).

De même que les cirrhoses alcooliques, le cancer primitif du foie semble se développer surtout chez les cholémiques.

Nous avons, en effet, observé depuis quelques années d'assez nombreux malades dont l'histoire personnelle et familiale prouvait les relations étiologiques entre la cholémie familiale et les diverses affections biliaires d'une part, le cancer primitif du foie de l'autre.

Un cas surtout, que nous avons publié, était un exemple bien net de cancer primitif du foie, accompagné de cirrhose, cancer à évolution rapide, survenu chez un sujet antérieurement atteint de cholémie familiale et présentant d'autres conséquences de la diathèse d'auto-infection (notamment des lésions appendiculaires prononcées). Il était, en outre, héréditairement prédisposé au cancer et aux affections hépatiques, sa mère ayant succombé à un cancer du sein et son père semblant avoir été cholémique. Ainsi s'expliquait la localisation hépatique du cancer chez ce malade.

Les faits que nous avons observés ne sont d'ailleurs pas isolés: Murchison avait noté que le cancer du foie survenait chez des bilieux et nous-mêmes, avec Hanot, nous avons signalé que, de toutes les manifestations diathésiques signalées à l'origine du cancer primitif du foie, la lithiase biliaire est celle qu'on retrouve le plus fréquemment.

Ici, comme lors de cirrhose alcoolique, l'unité embryogénique des cellules biliaires et des cellules hépatiques permet d'admettre qu'une même cause héréditaire puisse frapper leur fonctionnement normal.

L'affection biliaire réalisée du fait de cette prédisposition (cholémie familiale, lithiase biliaire, etc.) intervient d'ailleurs par elle-même. Elle entraîne un trouble de la cellule hépatique, qui souvent hyperfonctionne et ce trouble peut favoriser, dans certaines conditions, l'apparition du cancer.

Quelle que soit, d'ailleurs, la manière exacte dont on doive envisager cette prédisposition, elle n'est pas niable et dans tout cancer primitif du foie, l'existence d'antécédents cholémiques personnels ou héréditaires peut être constatée. Il y a même là un élément de diagnostic important qui peut servir lors d'hésitations entre un néoplasme primitif et un néoplasme secondaire. Sans doute, ce dernier peut s'observer chez des sujets antérieurement cholémiques, mais l'absence de tout antécédent biliaire est un signe qui, ajouté à d'autres, peut aider à rejeter l'hypothèse de la localisation primitive du néoplasme au foie.

Cancer de l'estomac à forme hépato-gangréneuse (N° 312 et *Thèse de Guille-Desbuttes*[1]).

Il peut arriver qu'au cours du cancer de l'estomac le parenchyme hépatique devienne le siège de lésions secondaires non spécifiques, non néoplasiques, en d'autres termes. Nous avons eu, en particulier, l'occasion d'observer, avec Lippmann, un cas dans lequel, au cours d'un cancer du pylore, survint une gangrène du foie intéressant le lobe gauche de la glande dans sa presque totalité. L'examen anatomique des lésions, l'étude histologique et bactériologique à laquelle nous nous sommes livrés, nous ont permis de préciser la physiologie pathologique des accidents. D'autre part, nous avons pu relier et mettre en valeur certains détails de l'histoire clinique justifiant, par leur allure un peu spéciale, la dénomination de *forme hépato-gangréneuse* que nous avons proposée pour cette complication, assez rare, d'ailleurs, du cancer gastrique.

KYSTES HYDATIQUES DU FOIE.

Kystes hydatiques du foie et cholémie familiale (N° 349 et *Thèse de Mlle Ridnick*[2]).

La notion de l'étiologie parasitaire des kystes hydatiques du foie ne suffit pas à elle seule à expliquer pourquoi, malgré la fréquence relative des causes de contami-

1. Guille-Desbuttes. *De la forme hépato-gangréneuse du cancer de l'estomac.* Thèse doct., Paris, 1503).
2. Mlle Ridnick. *Kystes hydatiques du foie et cholémie familiale.* Thèse doct., Paris, 1905.

nation, cette affection est dans nos pays relativement rare et elle permet de poser la question d'un terrain spécial facilitant l'arrêt et le développement du parasite dans le foie.

Or, l'observation clinique montre que, pour peu qu'on recherche avec soin les antécédents personnels ou familiaux des malades atteints de kystes hydatiques du foie, on constate, chez eux, l'existence de signes de cholémie familiale antérieurs aux premiers symptômes du kyste hydatique. Tous les faits que nous avons observés depuis quelques années sont, à cet égard, concordants.

Il est, en outre, établi que les kystes hydatiques du foie s'observent parfois associés à d'autres affections hépatiques : cirrhose biliaire, cirrhose alcoolique, cancer du foie, lithiase biliaire. Et, comme nous l'avons déjà rappelé, cirrhose biliaire, cirrhose alcoolique, lithiase biliaire se développent communément sur le terrain de la cholémie familiale; ces faits sont donc comparables à ceux que nous avons observés et confirment nos constatations.

Cette notion, nouvelle dans l'étiologie des kystes hydatiques du foie, ne doit d'ailleurs pas surprendre, si, surtout, on la rapproche de ce que l'on sait actuellement des conditions étiologiques de la tuberculose. Celle-ci ne se développe, le plus souvent, qu'à la faveur d'un terrain tuberculeux, réserve faite des cas dans lesquels, du fait d'une contamination massive et incessamment répétée, la tuberculose survient presque nécessairement, comme lors de tuberculose conjugale ; de même les kystes hydatiques peuvent apparaître en dehors de toute prédisposition, du fait de la multiplicité des causes de contamination ; il en est ainsi en Islande, mais, souvent aussi et notamment dans nos pays, un *terrain hydatique* semble nécessaire à l'arrêt et au développement de l'hydatide, terrain que la notion de la cholémie familiale permet de mettre en lumière.

Ouverture d'un kyste hydatique du foie dans la veine sus-hépatique gauche (N°279).

Avec Lippmann, nous avons eu l'occasion d'observer un malade, chez qui un kyste hydatique du foie se rompit spontanément dans le système cave, ce qui détermina la mort foudroyante. L'examen attentif de la poche kystique, pratiqué sous l'eau, aboutit à la découverte d'une petite ouverture transversale de 5 millimètres de longueur, siégeant sur la paroi postéro-supérieure du kyste qu'elle faisait communiquer avec la veine sus-hépatique gauche.

L'ouverture d'un kyste du foie dans le système veineux cave, exceptionnelle, ne se trouve citée que 5 fois dans la littérature. Dans ces 5 cas d'ailleurs, l'ouverture s'était faite dans la veine cave elle-même; aucune observation ne fait mention d'une communication avec l'une ou l'autre des veines sus-hépatiques. Notre cas est le premier où soit relaté pareil accident.

TUBERCULOSE DU FOIE

Anatomie pathologique comparée de la tuberculose du foie et du pancréas (N° 288).

Dans ce mémoire, basé sur 25 autopsies de tuberculose de formes diverses (10 cas de tuberculose pulmonaire chronique, 7 cas de tuberculose pulmonaire ulcéreuse subaiguë, 3 cas de tuberculose pulmonaire aiguë, 2 cas de granulie généralisée, 3 cas de tuberculose pleuro-péritonéale), nous avons envisagé avec notre interne Weil, les lésions du foie et du pancréas, en les comparant ensemble. L'intérêt de cette étude résulte de la parenté anatomique et physiologique des deux glandes; en outre, il s'agissait de préciser les altérations presque inconnues du pancréas.

Nous avons retrouvé dans le foie les *lésions histologiquement spécifiques* (tubercules) et les *lésions histologiquement non spécifiques*, décrites antérieurement (*Exposé*, p. 36). Nous n'avons insisté que sur un point nouveau, à savoir, la fréquence d'un *foie muscade tuberculeux*, foie congestif, consécutif à l'asystolie par dilatation des cavités droites.

Dans le pancréas, nous avons décrit, de même, des *lésions histologiquement spécifiques* et des *lésions histologiquement non spécifiques*. Les tubercules sont rares (nous ne les avons trouvés que 3 fois, dans deux cas de péritonite tuberculeuse et un cas de granulie); ils sont gros, de structure relativement simple et renferment quelques cellules géantes et des bacilles facilement colorables. Comme lésions non spécifiques, nous avons rencontré la sclérose fréquemment (13 fois sur 25), d'intensité et de localisation variables (sclérose péri-canaliculaire, sclérose périlobulaire, sclérose péri-acineuse), des altérations cellulaires (tuméfaction trouble, transformation granulo-graisseuse), un processus de pancréatite parenchymateuse, enfin l'hypertrophie et l'hyperplasie des ilots de Langerhans.

Les lésions du pancréas, dans la tuberculose, offrent quelques similitudes d'évolution et surtout des différences avec celles du foie. Le fait que la toxi-infection arrive surtout au foie par la veine porte explique la fréquence des tubercules hépatiques et l'intensité des lésions non spécifiques dans ce viscère, tandis que le pancréas, lésé surtout par l'intermédiaire de la grande circulation ne l'est que plus rarement et avec une moindre intensité.

FOIE GRAS

Poids spécifique et état histologique du foie gras de canard et d'oie (N° 306).

Nous avons entrepris, avec notre ancien interne, Garnier une série de recherches sur la densité du foie à l'état normal et à l'état pathologique. Les seuls résultats que nous ayons publiés jusqu'ici sont relatifs au foie gras du canard et de l'oie.

L'engraissement industriel de ces oiseaux réalise une transformation graisseuse du foie plus complète que ne le fait jamais la clinique humaine. Aussi, la diminution de la densité est-elle alors considérable. Tandis que le foie d'oie, à l'état normal, a, d'après nos recherches, une densité voisine de 1,075, celle du foie gras s'abaisse aux environs de 1,007. Chez le canard, la différence est encore plus considérable : le foie d'un canard normal a un poids spécifique de 1,072: le foie gras flotte dans l'eau distillée et la densité moyenne que nous avons obtenue dans cinq observations est de 0,9665.

Dans les deux cas, chez le canard et chez l'oie, l'examen histologique donne des résultats à peu près semblables: tout l'organe est transformé en graisse; il ne reste que quelques lambeaux de protoplasme et des amas de noyaux accolés à des tractus fibreux. Au microscope les différences sont minimes et pourtant la recherche de la densité nous montre que le foie de canard est plus léger que l'eau, tandis que celui de l'oie est plus lourd. Peut-être faut-il tenir compte, pour expliquer ce fait, d'une qualité particulière de la graisse. Nous voulons seulement retenir que la recherche du poids spécifique peut mettre en lumière des différences là où l'examen microscopique ne montre que des analogies.

Endothélialite graisseuse toxique (N° 226).

Avec Carnot, nous avons déterminé expérimentalement, après intoxication chronique très légère par la cocaïne, une lésion du foie, portant exclusivement sur les cellules endothéliales : celles-ci, surchargées de graisse, se distinguaient à cet égard des cellules hépatiques et biliaires indemnes de toute altération.

Cette observation indique le rôle considérable ou même exclusif que peut jouer l'endothélium vasculaire dans la fonction antitoxique du foie, vis-à-vis des substances dissoutes, comme la cocaïne, rôle qui est à rapprocher de celui qu'il exerce, vis-à-vis des corpuscules solides, granulations pigmentaires et graisseuses, bactéries, etc.

De plus elle apporte une contribution à l'étude anatomo-pathologique, à peine ébauchée jusqu'à ce jour, de la cellule endothéliale du foie, élément dont l'atteinte initiale pourrait être utilisée pour la détermination de l'origine portale des lésions.

CONGESTION DU FOIE

Congestion atrophique du foie. (N° 270).

Nous avons, avec notre interne Castaigne, publié l'observation de trois cardiaques asystoliques dont nous avons pu faire l'autopsie et dont le foie était nettement diminué de volume quoiqu'il présentât tous *les caractères histologiques de la congestion passive simple du foie, sans adjonction d'aucun élément de sclérose.*

Cette constatation d'une congestion avec atrophie n'avait pas été faite jusqu'alors, mais, en nous appuyant sur une série d'autres faits anatomo-cliniques dans lesquels le foie congestionné fut d'abord hypertrophié puis atrophié, nous sommes arrivés à cette conclusion qu'il ne s'agissait pas là d'un fait paradoxal, comme on aurait pu le croire au premier abord.

En réalité, la diminution du volume du foie est due, dans tous les cas où elle existe, à la disparition progressive des cellules hépatiques. Cette opinion est confirmée, en clinique, par ce fait que ces malades meurent souvent avec tous les signes de l'insuffisance hépatique. D'autre part, l'examen histologique nous a montré que dans ces foies congestionnés et atrophiés, les cellules hépatiques sont réduites à leur plus simple expression, les parois des capillaires dilatés étant à peine séparées, surtout au centre des lobules, par un tissu vague dans lequel on a peine à reconnaître çà et là des vestiges d'éléments cellulaires.

HYPERTROPHIE DU FOIE.

Hypertrophie simple du foie dans l'anémie pernicieuse. (N° 289).

Dans un nouveau cas d'anémie pernicieuse, que nous avons observé avec Garnier, nous avons trouvé le même état d'*hypertrophie* organique que nous avions déjà mentionné (*Exposé*, p. 136). Ce foie, quoique moins volumineux que ceux que nous avions observés antérieurement, pesait 1700 grammes, ce qui indique déjà une hypertrophie notable, surtout chez une femme de petite taille. Il s'agissait, en effet, d'une femme

enceinte chez laquelle la mort arriva rapidement quelques jours après l'accouchement. Cette circonstance explique le léger degré d'infiltration graisseuse que nous avons noté ici; la graisse, d'ailleurs peu abondante, occupait uniquement le centre du lobule, comme cela est la règle chez les femmes enceintes ou en lactation. Enfin, comme autre particularité, nous avons noté dans ce cas des foyers cellulaires de nécrose petits et peu nombreux. Cette lésion est à rapprocher de celle que nous avons décrite dans le foie de lapins soumis à des saignées répétées; elle a peut-être été favorisée par les hémorragies consécutives à l'accouchement.

SYNDROME D'HYPERTENSION PORTALE.

Au cours des maladies du foie et des voies biliaires, on voit communément apparaître une série de symptômes qui découlent soit du *syndrome d'hypertension portale*, soit du *syndrome* complémentaire d'*hypotension sus-hépatique*. C'est que ces maladies sont capables de jouer le rôle d'une véritable *écluse pathologique* interposée au niveau du foie sur le parcours du sang veineux : il y a de ce fait hypertension en deçà, débit insuffisant, hypotension au delà.

Dans notre *Exposé de titres*, nous avons insisté sur l'importance qu'offrent ces syndromes dans les cirrhoses du foie (p. 83 et suiv., 85 et suiv.). Dans ce *Supplément*, nous avons eu déjà, à diverses reprises, l'occasion de faire allusion à l'un d'eux, le syndrome d'hypertension portale et de montrer le rôle considérable qu'il peut jouer au cours des maladies des voies biliaires (voy. notamment *splénomégalies méta-ictériques*, p. 22, et *pseudo-ulcère stomacal d'origine biliaire*, p. 34). Ici, nous nous proposons de montrer la part qui lui est dévolue, selon Lereboullet et nous, dans le développement des hémorroïdes et des splénomégalies, au cours des maladies du foie et des voies biliaires envisagées en général.

Hémorroïdes. Leur origine hépatique. (N° 331 et *thèse de Jouanne*[1]).

Le rôle de la congestion et notamment de la congestion passive d'origine portale dans la production des hémorroïdes a longtemps été considéré comme capital. Toutefois, dans ces dernières années, on a tenté de démontrer l'influence prépondérante des causes locales, mécaniques (étranglement sphinctérien) ou infectieuses (endophlébite

1. Jouanne. *Contribution à l'étude de l'origine hépatique des hémorroïdes.* Thèse Doct. Paris, 1905.

précédant la dilatation veineuse). L'influence des affections lointaines dans la production des hémorroïdes, sans être niée formellement, a été discutée et considérée comme nulle dans la majorité des cas.

Or, une observation actuellement fort étendue, nous a conduits à des conclusions opposées d'après lesquelles le rôle de la *congestion passive portale par altération hépatique* reste prépondérante.

Toute une série d'arguments peuvent être apportés à l'appui de l'origine hépatique des hémorroïdes.

L'étiologie montre leur fréquence dans toutes les affections du foie, qu'elles soient d'origine biliaire ou veineuse, qu'elles soient évidentes ou latentes. Leur existence dans les cirrhoses alcooliques, atrophiques ou hypertrophiques, est hors de doute; elles se retrouvent également lors de cirrhose latente, de cirrhose graisseuse latente, de stéatose hépatique latente.

De même, toutes les affections composant la *famille biliaire* peuvent s'accompagner d'hémorroïdes : *cirrhoses biliaires*, *ictères chroniques simples*, *splénomégalies méta-ictériques*, *lithiase biliaire*, *cholémie simple familiale*. Dans ce dernier cas, la maladie biliaire étant communément méconnue, les hémorroïdes sont souvent considérées à tort comme primitives.

Dans la *lithiase biliaire* nous avons pu préciser leur fréquence: sur 20 malades atteints tous de lithiase avérée, mais souvent légère, 17 avaient eu des hémorroïdes, soit avant, soit après leurs premières crises de coliques hépatiques. Cette énorme proportion d'hémorroïdaires — 85 pour 100 — montre qu'il y a là plus qu'une simple coïncidence[1]. Les hémorroïdes traduisent bien un trouble de la circulation intra-hépatique, conséquence de lésions des voies biliaires profondes associées aux lésions vésiculaires (voir Lithiase biliaire, p. 27).

Si la plupart des affections du foie s'accompagnent ainsi d'hémorroïdes, c'est qu'elles entraînent de l'*hypertension portale*. Celle-ci commande la dilatation des veines hémorroïdales et se conçoit d'ailleurs facilement lorsqu'on se rappelle le retentissement facile de lésions même minimes des voies biliaires sur la circulation portale.

Les hémorroïdes peuvent exister seules ou s'associer à d'autres conséquences de l'hypertension portale parmi lesquelles les *hématémèses*, la *splénomégalie*, la *circulation sous-cutanée abdominale*. On peut même observer, parfois, un balancement entre ces divers symptômes, notamment entre les hémorroïdes, les hématémèses, la splénomégalie, ce qui prouve bien leur origine commune.

La fréquence des hémorroïdes et leur précocité, comparées aux autres consé-

1. Dans une statistique faite récemment dans notre service, M. Jouanne n'a trouvé, sur plus de 100 malades hospitalisés pour des affections quelconques, que 28 pour 100 d'hémorroïdaires, chiffre qui s'oppose à celui que nous publions; et parmi les hémorroïdaires ainsi rencontrés, près de 80 pour 100 présentaient des troubles hépatiques avérés ou latents.

quences de l'hypertension portale, se comprennent aisément puisqu'elles se produisent *au point le plus déclive de la circulation portale*, où l'action de la stase doit se faire sentir le plus nettement, si, surtout, l'on tient, en outre, compte de l'existence du sphincter anal et des conditions circulatoires à ce niveau.

Quant aux *lésions veineuses*, elles sont caractérisées principalement par l'hypertrophie fibreuse et fibro-musculaire de la tunique moyenne; à ces lésions peuvent s'associer des lésions d'endophlébite, mais elles semblent être conséquence plutôt que cause de la dilatation veineuse.

Les hémorroïdes, ainsi comprises, ont une *valeur diagnostique* considérable, puisque souvent elles constituent le signe révélateur d'une affection hépatique latente.

Elles ont, parfois, une *signification pronostique favorable*, le flux sanguin hémorroïdaire diminuant la pléthore portale et atténuant certaines de ces conséquences. Quelquefois, cependant, les hémorragies hémorroïdaires peuvent, par leur répétition, créer chez certains hépatiques un état d'anémie grave, voire pernicieuse, et par là même offrir un pronostic sévère.

Le *traitement* apporte une nouvelle preuve du rôle de l'hypertension portale dans la production des hémorroïdes. Le *massage direct du foie*, pratiqué dans deux de nos cas, par M. de Frumerie, a eu, en effet, une action favorable rapide et indiscutable, qui ne peut s'expliquer que par une action sur la circulation intra-hépatique.

Rate hépatique. (N°ˢ 301, 341, 343.)

Parmi les causes susceptibles d'entraîner des modifications de volume de la rate, les maladies du foie occupent une place considérable. Si leur rôle est souvent méconnu, c'est que, d'une part, on ne tient pas compte de l'influence souvent exercée par les affections latentes du foie, d'autre part, on s'explique mal la physiologie pathologique de la splénomégalie. Aussi, avons-nous récemment jugé utile de faire une étude d'ensemble de la *rate hépatique*, telle qu'elle doit être actuellement comprise.

La splénomégalie peut être légère et appréciable seulement par la percussion. Plus souvent, la palpation permet de percevoir la rate, débordant plus ou moins le rebord costal, ordinairement obliquement dirigée. L'hypertrophie peut atteindre des dimensions considérables (*hypersplénomégalie*) et souvent alors l'abdomen et le thorax sont déformés du côté gauche (*ventre splénique*). L'application du stéthoscope permet ordinairement de percevoir à son niveau un *souffle splénique*. L'organe devient plus tendu, plus dur et peut même acquérir une consistance pierreuse. Parfois la splénomégalie est indolente, plus souvent elle s'accompagne de gêne, de pesanteur dans l'hypocondre gauche; quelquefois le malade accuse un véritable *point de côté splénique* et la palpation peut être gênée par la *splénalgie* lorsque celle-ci est prononcée.

La splénomégalie peut aller en augmentant avec les progrès de l'affection hépatique causale. Elle peut, après avoir acquis un certain degré, souvent hors de proportion avec celui de l'hépatomégalie, rester stationnaire. Elle se modifie, souvent aussi, brusquement, soit du fait d'une affection intercurrente, soit surtout à la suite d'*hémorragies gastro-intestinales*. Nous avons vu la rate perdre la moitié ou les trois quarts de son volume à la suite d'hématémèses abondantes dans des cas de cirrhose alcoolique, de cirrhose biliaire, de splénomégalie méta-ictérique, etc.

D'autres symptômes sont souvent associés à la splénomégalie et en éclairent la signification, car ils relèvent surtout de l'hypertension portale (*hémorroïdes, circulation supplémentaire, ascite*, etc.).

Un balancement peut s'établir entre ces symptômes, la splénomégalie diminuant à la suite des hémorragies gastriques ou hémorroïdaires.

Les *lésions* de la rate hépatique varient suivant l'ancienneté de la splénomégalie. Examine-t-on une rate hypertrophiée du fait d'une maladie de foie récente, les lésions congestives dominent; si la rate est hypertrophiée de longue date, les lésions fibreuses prennent plus d'importance. Ces deux étapes des lésions de la rate hépatique, lésions de congestion, puis de sclérose hypertrophique, les rendent de tous points comparables à celles du foie cardiaque dans lequel la congestion passive précède la cirrhose cardiaque hypertrophique. On peut observer, en outre, des lésions réactionnelles des cellules de la pulpe, d'ailleurs variables et ordinairement peu marquées.

Les affections qui entraînent ces altérations de la rate sont très nombreuses, mais ce sont surtout les maladies du foie ayant leur point de départ dans une altération veineuse ou biliaire qui leur donnent naissance.

Parmi les affections d'origine veineuse, les *cirrhoses alcooliques* occupent la première place; alors même qu'elles sont latentes (c'est souvent le cas de la cirrhose hyperthrophique anascitique), elles peuvent s'accompagner d'une splénomégalie marquée qui est parfois prise pour une splénomégalie primitive.

Les *affections biliaires* entraînent fréquemment la splénomégalie; tantôt ce sont des maladies avérées : cirrhose biliaire, ictère chronique simple; tantôt l'affection biliaire peut être méconnue, comme lors de splénomégalie méta-ictérique, de lithiase biliaire, de cholémie simple familiale.

Le retentissement splénique peut s'observer encore dans d'autres affections hépatiques, parmi lesquelles le *foie cardiaque*, qui s'accompagne quelquefois d'hypertrophie considérable de la rate.[1]

Parfois, même, la splénomégalie survient passagèrement, au cours d'une crise de *coliques hépatiques*, ou au moment d'un *flux bilieux*, explicable seulement par la réplétion excessive et temporaire des canaux biliaires intra-hépatiques agissant sur la circulation portale.

C'est qu'en effet, dans la *physiologie pathologique* de la splénomégalie, la *congestion passive* joue le rôle capital. Sans doute, d'autres éléments peuvent intervenir : nous avons, il y a plus de trois ans, montré l'influence possible de la *cholémie*, dont l'action hypertrophiante doit s'exercer sur la rate comme sur les autres viscères; l'*infection*, peut-être aussi l'*anémie*, interviennent dans la production des lésions réactionnelles de la pulpe splénique et ont leur part dans l'hypertrophie de l'organe. Mais à eux seuls ces divers éléments physiologico-pathologiques ne sauraient expliquer la splénomégalie; la congestion passive en est la cause fondamentale. L'évolution clinique le prouve, notamment par la rétrocession de la rate après les hémorragies et par l'association possible de la splénomégalie à d'autres symptômes dus à l'hypertension portale. L'aspect macroscopique et histologique de la rate démontre l'importance de la congestion. L'examen du foie apporte des arguments convaincants, en montrant, même alors qu'il paraît objectivement normal, des lésions témoignant de la gène apportée à la circulation portale, qu'il y ait espace-portite totale, ou seulement angiocholite : dans ce dernier cas, en effet le canal biliaire hypertrophié peut, dans l'espace, comprimer la ramification veineuse voisine et y gêner le cours du sang. Expérimentalement, enfin, la simple dilatation des voies biliaires entraîne un trouble de la circulation porte et la splénomégalie consécutive.

La congestion passive est donc bien l'élément physiologico-pathologique dominant dans la production de la rate hépatique. Celle-ci acquiert ainsi un volume considérable,

favorisé d'ailleurs par l'âge (enfance surtout) et peut-être par certaines conditions de prédisposition individuelle ou familiale. Une telle splénomégalie peut souvent faire croire à une splénomégalie primitive. N'y a-t-il pas, également, des cas où une cirrhose cardiaque est prise pour une maladie primitive du foie, la lésion cardiaque étant restée latente ou méconnue? *Le foie commande la circulation portale comme le cœur la circulation veineuse générale* et toute altération de cet organe, qu'elle soit cliniquement avérée, ou seulement histologiquement perceptible, est susceptible d'entraîner une répercussion splénique.

Splénomégalies dites primitives et maladie de Banti. (N°s 301, 341, 343.)

Depuis plusieurs années, nous insistons sur la nécessité de reviser, à la lumière des faits de splénopathie d'origine hépatique observés par nous, les cas nombreux publiés sous le nom de splénomégalie primitive ou de maladie de Banti. C'est ce travail de revision que nous avons récemment effectué, en analysant avec Lereboullet la plupart de ces faits et en insistant surtout sur la *maladie de Banti*, c'est-à-dire la *splénomégalie avec cirrhose hépatique*.

Parmi les cas qui ont été rattachés à ce groupe morbide, un certain nombre peut en être écarté, l'affection hépatique y étant la conséquence de l'*alcoolisme*, du *paludisme* ou de la *syphilis*, auxquels Banti refuse toute influence dans la production de l'affection isolée par lui.

Il en est une longue série d'autres que la notion d'une *affection biliaire* causale explique. Le diagnostic de *cirrhose biliaire hypersplénomégalique*, celui d'*ictère chronique hépato-splénomégalique* ou *splénomégalique* convient à certains d'entre eux, où l'ictère existait, mieux que celui de splénomégalie avec cirrhose ou de maladie de Banti accompagnée d'ictère. Dans d'autres, le tableau clinique est celui des *splénomégalies méta-ictériques*, dans d'autres encore, l'existence de *lithiase biliaire* évidente permet d'expliquer par l'affection hépatique la splénomégalie. Il est une série de cas, dans lesquels l'affection biliaire est moins évidente, mais qui, d'après certains symptômes associés et notamment l'existence d'*hématémèses*, peuvent être rangés dans le groupe des *splénomégalies anictériques* liées à la *cholémie familiale*. Reste, enfin, un assez grand nombre d'observations dans lesquelles les renseignements publiés sont insuffisants pour qu'il soit possible de se faire sur eux une opinion précise et dans lesquelles, d'ailleurs, rien ne permet d'affirmer la nature primitive de la splénomégalie.

La revision des faits de splénomégalie dite primitive amène aux mêmes conclusions que celle des cas de maladie de Banti et, au point de vue clinique, il nous paraît établi que la plupart d'entre eux sont sous la dépendance d'une affection hépatique, évidente ou latente.

L'étude anatomique de ces faits donne des résultats analogues : la distinction établie par Banti, par Litten, etc., entre la rate stasique des cirrhoses du foie et la rate de la maladie de Banti ne peut être maintenue. Plusieurs cas publiés avec examen anatomique montrent des lésions de stase veineuse manifeste et si elles ne sont pas mentionnées dans tous les cas, c'est, soit qu'elles ont été niées d'emblée, sans examen suffisant, soit qu'il s'agissait de cas de date ancienne, dans lesquels la sclérose était devenue prédominante. Les lésions de la maladie de Banti sont celles de la *rate hépatique* (voir p. 81), congestives, puis scléreuses, lésions purement passives et qui ne justifient nullement l'hypothèse d'après laquelle le processus initial se passerait au niveau de la rate.

L'existence de la maladie de Banti n'est donc pas établie et la plupart des faits publiés sous ce nom sont des exemples de splénomégalie d'origine hépatique. Sans doute, il existe une pathologie primitive de la rate : les tumeurs de cet organe, la tuberculose splénique primitive, la splénomégalie des affections du sang, la splénomégalie palustre sont autant d'exemples d'hypertrophie de la rate indépendante d'une altération du foie. Mais, les splénomégalies dues à ces causes ne représentent qu'un petit nombre de celles que l'on peut observer et le plus souvent, *en présence d'une grosse rate, il faut, du côté du foie, chercher la cause de son hypertrophie*. C'est l'altération du foie qui explique tous les symptômes attribués à la maladie de Banti et aux splénomégalies primitives, la teinte pâle jaune ou franchement ictérique du tégument, ou parfois sa teinte brunâtre ou bistrée, les hémorragies gastriques ou intestinales, l'ascite, enfin la splénomégalie elle-même.

La *physiologie pathologique* d'une pareille hypertrophie splénique peut d'ailleurs actuellement être précisée et nous avons, à ce propos, dit le rôle respectif de l'infection, de la cholémie, de la congestion passive (voir rate hépatique, p. 81). La prédominance de la splénomégalie, alors que d'autres conséquences de l'hypertension portale font défaut ou restent peu développées, peut s'expliquer par la notion d'*hypertensions portales partielles*, comparables aux *asystolies partielles*.

La notion de l'origine hépatique des splénopathies, considérées à tort comme primitives, mène à la conclusion que la *splénectomie*, souvent préconisée dans la maladie de Banti, est une opération inutile et dangereuse, puisque enlever la rate, c'est augmenter encore l'hypertension portale. Aussi, n'est-il pas surprenant que, dans bon nombre d'observations, le résultat ait été rapidement fatal. Seul, un traitement médical, hygiénique et médicamenteux, visant l'affection hépatique causale, est indiqué : il peut, sinon faire disparaître l'hypertrophie splénique, du moins amener sa diminution et supprimer la douleur dont elle s'accompagne parfois.

Cette étude montre donc une fois de plus que la rate est l'organe satellite du foie, exceptionnellement malade par elle-même, le plus souvent atteinte du fait d'une lésion primitive du foie.

TROUBLES FONCTIONNELS DU FOIE

Anhépatie.

Poursuivant l'étude de l'insuffisance hépatique et des signes qui la traduisent (*Exposé de titres*, p. 38), nous avons, dans ces dernières années, montré, avec Herscher, que l'*urobilinurie* ne doit plus compter au nombre de ceux-ci, du moins dans l'immense majorité des cas. Il est des faits d'insuffisance hépatique évidents sans urobilinurie et inversement, il y a des cas d'hyperfonctionnement hépatique avec urobilinurie. L'origine rénale de l'urobiline permet d'expliquer ces constatations en apparence para-

doxales; l'urobilinurie est un signe de cholémie et peut se voir par suite en dehors de toute insuffisance hépatique.

Dès lors, c'est, en clinique, surtout sur l'*hypoazoturie* et sur la *glycosurie digestive* et la *glycosurie expérimentale*, qu'il faut se baser pour porter le diagnostic d'insuffisance hépatique; nous avons dit que, dans ces conditions, pouvait exister un véritable diabète (*diabète par anhépatie*) sur lequel nous allons revenir. A ces signes, peuvent s'en joindre d'autres, tirés de l'*insuffisance de la fonction biligénique*. La décoloration des matières est un signe assez fréquent qui, joint aux précédents, a une réelle valeur. Mais il est un autre signe qui, d'après quelques observations récentes, nous paraît devoir être retenu : c'est la *diminution relative de la cholémie*. A diverses reprises nous avons vu des sujets, atteints d'affections biliaires certaines, mais accompagnées d'insuffisance hépatique, ne présenter qu'une cholémie légère, ne dépassant pas ou même n'atteignant pas parfois le taux physiologique : seule l'insuffisance de la fonction biligénique nous a paru pouvoir expliquer ces faits. S'ils se confirmaient, la cholémimétrie pourrait, dans certaines conditions du moins, aider à l'appréciation souvent difficile du fonctionnement hépatique.

Diabète par anhépatie. (N° 261.)

Dans des recherches nombreuses, encore inédites, nous avons, avec Lereboullet, poursuivi l'étude de cette forme de diabète et vérifié la plupart des caractères cliniques que nous lui avons assignés. (*Exposé de titres*, p. 38.) Pour n'être plus un signe d'insuffisance hépatique, l'urobilinurie n'en est pas moins un signe important qui, révélateur de la cholémie, témoigne bien de l'origine hépatique du diabète : celui-ci s'est d'ailleurs montré particulièrement fréquent chez certains sujets atteints d'affections biliaires et notamment de cholémie simple familiale.

Nous avons pu analyser, de plus près, les conditions qui président à son apparition et expliquer sa rareté relative dans les cirrhoses. Nous avons montré qu'il faut, non seulement qu'il y ait insuffisance hépatique, mais encore que l'appétit soit conservé et que l'alimentation sucrée excède ce que le foie est encore capable de fixer, qu'il faut, en outre, que le malade vive, pour que les symptômes secondaires du diabète puissent s'établir. Enfin, ce diabète restant communément un petit diabète, on doit pour le constater faire l'examen fractionné des urines et reconnaître la glycosurie digestive.

Or, ces conditions sont rarement réalisées dans les cirrhoses atrophiques ou hypertrophiques accompagnées d'insuffisance. Dans les *cirrhoses atrophiques alcooliques*, il y a bien insuffisance hépatique, mais le malade ne mange pas et meurt rapidement; de plus il est au régime lacté, agent curateur du diabète par anhépatie et qui rend, en outre, impossible à saisir une glycosurie digestive. Vient-on pourtant, dans certains cas

favorables, où l'alimentation est possible au moins temporairement, où l'appétit est conservé, à pratiquer cet examen fractionné, que l'on peut constater l'ébauche du diabète par anhépatie.

Dans les *cirrhoses hypertrophiques* il n'y a souvent pas d'insuffisance hépatique ; il est cependant certains cas de cirrhose hypertrophique alcoolique ou biliaire où l'hyperhépatie fonctionnelle ne se superpose pas à l'hyperhépatie organique. Dans ces cas, l'on peut observer si (comme dans les cirrhoses biliaires) le malade est boulimique, s'il vit, si l'on pratique l'examen fractionné, l'existence d'un véritable diabète par anhépatie qui, parfois, est assez notable et peut s'accompagner de symptômes secondaires, notamment de gingivite expulsive.

Ces cas viennent à l'appui de la conception pathogénique du diabète par anhépatie chronique sans lésions du foie ; l'on ne saurait donc arguer de la rareté du diabète dans les cirrhoses pour nier le rôle de l'insuffisance hépatique dans sa production, rôle établi d'ailleurs par d'autres preuves que nous avons déjà résumées en 1901.

Hyperhépatie.

Depuis 1901, nous avons poursuivi l'étude de l'hyperfonctionnement hépatique et vérifié les constatations que nous avions faites. (*Exposé*, p. 41.) Nous avons retrouvé l'*hyperhépatie fonctionnelle*, associée ou non à l'hypertrophie du foie et à ses lésions, dans toute une série de maladies et notamment dans la cholémie familiale, les ictères chroniques simples, les cirrhoses biliaires. A ce propos, nous nous sommes demandé si la *cholémie* ne jouait pas par elle-même un rôle dans la production de cette hyperhépatie, comme dans d'autres exagérations fonctionnelles (estomac, reins, etc.) et dans certaines hypertrophies cellulaires et organiques (voir p. 59). Enfin, nous avons pu analyser de plus près un grand nombre de cas de *diabète* et y fixer de manière plus précise le rôle de l'hyperhépatie.

Diabète par hyperhépatie. (N° 340.)

Le diabète par hyperhépatie a été, de notre part, l'objet d'une étude suivie depuis 1901 (*Exposé*, p. 42) et grâce aux faits cliniques et anatomiques que nous avons recueillis, nous avons pu faire un grand nombre de constatations qui seront l'objet de publications prochaines.

Parmi les symptômes auxquels nous avons pu attribuer une signification précise dans cette forme de diabète, l'*hépatalgie* nous a paru particulièrement intéressante. Elle est loin d'être rare et nous avons pu en observer avec Lereboullet un grand nombre

de cas. La douleur a une intensité très variable : souvent c'est une simple sensation de fatigue, les malades disent sentir leur foie et la palpation profonde de la région hépatique provoque une certaine sensibilité ; dans d'autres cas, la douleur est plus accentuée, et la sensibilité de la région peut être assez vive pour gêner l'exploration du foie et empêcher sa délimitation exacte ; elle peut quelquefois égaler par son intensité celle de la congestion hépatique d'origine cardiaque, tout en restant communément, moins vive.

L'état du foie peut n'être pas modifié. Mais souvent il est hypertrophié, avec ou sans induration du parenchyme.

L'hépatalgie est un des symptômes qui témoignent de l'existence d'un trouble hépatique dans le diabète et elle est même, parfois, le symptôme dominant. Nous l'avons rencontrée chez des malades dont le diabète repond au type du diabète par hyperhépatie, alors qu'elle fait communément défaut dans le diabète par anhépatie.

Deux hypothèses peuvent être émises pour l'expliquer : elle peut être la *conséquence d'une altération hépatique préalable* au diabète ou être directement *en relation avec le travail excessif imposé au foie par le diabète*. Nous avons dit les arguments qui militent en faveur de cette seconde hypothèse et notamment le parallélisme qui existe entre la glycosurie et l'hépatalgie : nous avons vu, en effet, l'*augmentation de la douleur hépatique correspondre à une élévation du taux de la glycosurie* et la *diminution de celle-ci marcher au contraire de pair avec l'atténuation de l'hépatalgie*. C'est donc, selon nous, l'excès même du travail auquel est soumis l'organe glycoso-formateur qui entraine sa sensibilité. La douleur hépatique ainsi interprétée, n'a rien d'anormal et nombreux sont les exemples d'organes dont le travail excessif entraine la douleur : l'hépatalgie peut, à ce point de vue, être rapprochée de la myalgie, conséquence d'un travail musculaire trop grand et de la céphalalgie due à une activité cérébrale excessive.

L'hépatalgie doit donc être retenue comme un symptôme assez fréquent au cours du diabète et rapprochée des autres symptômes tirés de l'examen du foie, de l'analyse fractionnée des urines, de l'influence du traitement, etc., qui permettent de porter le diagnostic de diabète par hyperhépatie.

Ce diabète est souvent la conséquence d'une lésion autre que la lésion du foie et nous avons observé nombre de cas, vérifiés anatomiquement, où existaient de graves altérations pancréatiques. Celles-ci semblaient bien la cause vraie du diabète, ayant déterminé secondairement l'hyperhépatie fonctionnelle et organique. Mais, de tels faits ne sont nullement contraires à la théorie que nous défendons. Ils permettent de la préciser en montrant que les causes du diabète par hyperhépatie peuvent être multiples, mais qu'elles agissent toujours en provoquant l'hyperfonctionnement hépatique et la glycosurie consécutive. En luttant par le traitement contre le trouble fonctionnel du foie, cause immédiate du diabète, on ne modifie parfois nullement la cause lointaine, pancréatique ou autre, mais on en atténue ou on en fait disparaître les effets, (voir Pancréas et Diabète, p. 35).

LÉSIONS VASCULAIRES D'ORIGINE HÉPATIQUE

Nævi vasculaires dans les maladies du foie et des voies biliaires. (N° 307 et *Thèse de Vincent*[1].)

Chez de très nombreux malades, on observe, dans l'épaisseur du revêtement cutané, de petites productions vasculaires que, nous fondant sur leur structure histologique, nous avons divisées, avec Herscher, en nævi capillaires et nævi artériels, bien distincts les uns des autres.

Les nævi capillaires siègent au tronc, rarement sur les membres, exceptionnellement à la face. On les compte de un à plus de cent. Leurs dimensions gravitent autour de celle d'un grain de mil. Ils sont d'une teinte rubis et autour d'eux existe souvent une étroite zone de décoloration à peine perceptible. Ils ne présentent pas de battements, ne donnent pas naissance à des hémorragies. Ils sont formés de capillaires dilatés, accolés les uns aux autres.

Les nævi artériels siègent à la face, surtout au front, très rarement aux membres ; jamais nous ne les avons vus sur le tronc. On n'en observe habituellement qu'un ou deux. Souvent ils atteignent les dimensions d'une pièce de cinquante centimes. Ils offrent une partie centrale saillante, violacée, sorte de mamelon, entourée d'une aréole périphérique plane, circulaire, composée de fines arborisations radiées cheminant sur un fond rose, si bien que l'aspect est celui d'une *étoile vasculaire*. Leur centre est animé de battements synchrones à ceux du pouls. Leur compression produit une décoloration passagère. Ils peuvent se rompre : du sang s'écoule alors, sous forme d'un petit jet saccadé, nécessitant souvent une intervention chirurgicale.

Les nævi artériels sont formés, à leur centre, de vaisseaux conglomérés de dimensions variables, offrant une lumière irrégulière, une paroi conjonctive épaisse, semée de noyaux et un endothélium gonflé, ovalaire ou globuleux, parfois même implanté perpendiculairement à la paroi et prenant ainsi l'aspect d'un revêtement cylindrique.

Les nævi artériels sont assez fréquents puisque nous en avons observé une centaine de cas. Ils sont nettement en rapport avec des affections du foie ou des voies biliaires. On les observe, surtout, dans les cirrhoses alcooliques, mais aussi dans les cirrhoses tuberculeuses, dans les cirrhoses biliaires et même dans la cholémie familiale.

L'origine des nævi capillaires qui sont extrêmement communs paraît, de prime

1. Vincent. *Des nævi artériels et capillaires*. Thèse doct., Paris, 1904.

abord, beaucoup plus obscure; mais, pour qui sait dépister les maladies du foie et des voies biliaires par une enquête approfondie sur les antécédents personnels et familiaux des malades, par l'étude du fonctionnement de cet organe, par l'exploration de l'état anatomique du foie et de la rate, par la recherche, enfin, de la bile dans le sérum sanguin, les connexions de ces petites productions avec un état pathologique du foie ou des voies biliaires ne sont pas douteuses.

Aussi, les nævi cutanés, dans la production desquels nous incriminerions plus volontiers la cholémie qu'un trouble fonctionnel du foie, présentent-ils un intérêt clinique réel. Ils ne constituent pas seulement des particularités intéressantes à étudier; ils ont une certaine valeur sémiologique et doivent porter le médecin à rechercher les affections du foie ou des voies biliaires chez les malades qui en sont porteurs.

PHYSIOLOGIE NORMALE DU FOIE

Nous renvoyons à notre *Exposé de titres* pour l'analyse de nos premiers travaux sur les fonctions *adipopexique, indopexique, bactéropexique* et *cytopexique du foie* (p. 32, 33, 35, 36). Disons, toutefois, à leur égard, que nos conclusions et les termes mêmes que nous avons proposés pour les désigner ont été communément adoptés.

Fonction adipopexique du foie. (N°s 324, 325, 326, 327, 359, 362, 364 et *Thèse de Jomier*[1].)

Avec notre interne Jomier, nous avons repris en détail l'étude de la fixation de la graisse par le foie, de l'adipopexie hépatique, prouvée expérimentalement déjà par nos travaux avec Carnot.

Nous nous sommes adressés à des animaux sains dont nous avons fait varier les conditions d'alimentation. Le foie d'un grand nombre d'entre eux (44 chiens, 23 lapins) a été examiné.

LOCALISATIONS DIVERSES DE LA GRAISSE HÉPATIQUE. — Les diverses localisations de la graisse hépatique ont d'abord retenu notre attention.

Dans la *cellule hépatique*, les granulations de graisse se disposent tantôt le long du grand axe, tantôt au contraire le long des bords. Le premier mode de groupement s'observe dans les travées monocellulaires, le second dans les travées multicellulaires. Il semblerait ainsi que la fixation de la graisse dans la cellule hépatique n'obéisse à

1. Jomier. *Contribution à l'étude du foie digestif.* Thèse doct.. Paris, 1905.

aucune loi bien déterminée; mais une étude attentive montre qu'en réalité la disposition variable de la graisse est régentée par la topographie des capillicules biliaires autour desquels elle est toujours agminée. De fait, sur les lapins comme sur les chiens, maintes fois nous avons pu apercevoir, contre les amas de granulations graisseuses, l'ouverture de ces petits canaux, respectée par le colorant ou se présentant au contraire comme une aire minuscule uniformément colorée par la fuchsine; cette lumière est ovalaire lorsqu'elle est située au milieu des petits côtés de la cellule dans les travées monocellulaires; au point de convergence de trois cellules elle est triangulaire; parfois même, en ces mêmes points, elle forme un petit canal à trois branches.

De la constatation précédente nous tirons cette déduction que la graisse, pour une part tout au moins, est destinée à s'éliminer par ces capillicules.

D'ailleurs, dans l'*épithélium des canaux biliaires* périlobulaires et même, parfois, dans la lumière de ceux-ci, on trouve également une certaine proportion de graisse d'élimination et cela, même lorsque le régime n'est pas particulièrement riche en matières grasses.

Dans les *capillaires sanguins* du foie la graisse est retenue sous forme de gros blocs coalescents que nous décrivons d'autre part (p. 91).

Les *cellules étoilées* se chargent elles aussi de graisse; nous l'avons prouvé par ailleurs (*Exposé* p. 33). Dans nos dernières recherches, nous avons reconnu que les premières cellules de Küppfer, qui fixent cette substance, sont précisément celles qui avoisinent l'espace porte, conséquence logique de l'apport de la graisse au foie par la veine porte et l'artère hépatique.

Nous signalerons, accessoirement, la localisation de la graisse dans le *tissu conjonctif de l'espace porte*, sous forme de petits grains graisseux isolés ou bien disposés en groupes arrondis ou en séries allongées, suivant qu'ils sont inclus dans les leucocytes ou dans les cellules fixes conjonctives.

La graisse du foie dans le jeune de courte durée. — Il paraît logique d'admettre, *a priori*, que le foie, réserve de graisse, se dégarnit de celle substance dès que les aliments ne fournissent plus leur apport ordinaire. En réalité, pendant les premiers jours du jeûne, l'organisme vit en grande partie sur les réserves adipeuses du tissu cellulaire : une grande quantité de graisse est mobilisée dans la circulation et le sang en apporte ainsi au foie plus qu'à l'état normal. C'est là l'explication de ce fait que nous avons mis en évidence, à savoir la persistance et dans la plupart des cas, l'augmentation de la graisse hépatique pendant le jeûne de courte durée (25 heures à 8 jours 1/2).

La graisse du foie suivant le moment de l'ingestion. — Il était intéressant de déterminer combien de temps après son ingestion la graisse passe dans le foie et combien de temps elle y est retenue. Nous avons fait ingérer à des lapins et à des chiens de la crème ou du saindoux et, après avoir sacrifié ces animaux en série, nous avons constaté que la graisse de l'alimentation apparaît dans le foie entre la 7e et la 9e heure de la digestion chez le lapin, entre la 5e et la 7e heure chez le chien et qu'elle peut ne disparaître de cet organe que très tardivement : c'est ainsi que, chez le lapin, même absorbée en quantité minime, elle peut encore manifester sa présence après cinq jours.

La graisse du foie suivant les régimes. — Nous n'avons pas songé à nourrir nos animaux de substances chimiquement pures; nous nous en sommes tenu à l'alimentation exclusive ou combinée par divers produits d'un usage courant : des chiens ont été mis au lait, à la crème, au beurre, à l'albumine de petit lait; d'autres ont été nourris à la viande dégraissée; d'autres enfin ont reçu une nourriture de pain et de légumes.

Dans le régime du pain et des légumes, le foie est très pauvre en graisse et peut même en être dépourvu; il est de même très pauvre en graisse dans le régime mixte (soupe grasse ou maigre, viande, légumes); il présente une richesse adipeuse moyenne dans le régime de la lactalbumine et de la viande sans graisse; dans le régime du lait et de ses dérivés, beurre ou crème, il est tantôt graisseux au maximum, tantôt comparable au contraire aux foies les moins gras. Ces variations s'expliquent par la possibilité d'un état tout particulièrement gras du foie au moment où le régime est institué, ou d'un apport à cet organe par le sang de graisses mises en réserve dans d'autres parties du corps, ou bien, inversement, par la non-colorabilité de certaines graisses à l'acide osmique.

Évolution de la graisse dans le foie. — D'après toutes les données fournies par ces divers ordres d'expérience, nous pouvons nous faire une idée d'ensemble sur l'évolution de la graisse dans le foie.

Puisée dans l'intestin par le système des chylifères qui la déversent dans la circulation générale, la graisse arrive au foie par la veine-porte et l'artère hépatique à partir de la 6e ou 8e heure de l'ingestion en moyenne, à l'état de petites granulations libres.

Une partie se fixe dans les cellules hépatiques elles-mêmes, à commencer par les cellules les plus voisines de l'espace porte, chez le lapin en particulier et, tout de suite, se groupe à proximité des capillicules biliaires. Une autre partie de la graisse d'apport est arrêtée par les cellules étoilées de la périphérie du lobule. Dans les cas, enfin, où la teneur du sang en matières grasses est suffisamment élevée, les petites granulations du torrent circulatoire entrent en coalescence et, devenues trop volumineuses, sont retenues par les capillaires des deux tiers externes du lobule en blocs énormes qui en obstruent la lumière. Accessoirement, les leucocytes et les cellules conjonctives de l'espace porte retiennent, eux aussi, une certaine quantité de graisse.

La graisse n'est pas indéfiniment immobilisée dans le foie; une partie en est reprise par la circulation générale : le sang de la veine sus-hépatique en effet, d'après les analyses chimiques, contient encore une certaine proportion de matières grasses. Une partie peut en être consommée sur place. Une partie est excrétée par la bile, non seulement au niveau de l'épithélium des conduits biliaires, mais encore et surtout, au niveau des cellules hépatiques elles-mêmes, dans les capillicules intra-lobulaires. Cette graisse d'excrétion biliaire, si l'on en juge par les chiffres d'analyse et par la grande quantité de bile sécrétée, peut atteindre des proportions considérables; mais une fois rendue à l'intestin elle est très vraisemblablement reprise par les chylifères et versée à nouveau dans la circulation générale.

La durée du séjour dans la cellule hépatique de la graisse ingérée, même en quantité minime, ne se chiffre pas par heures mais par journées entières; ainsi s'explique qu'elle puisse s'y accumuler d'un repas sur l'autre.

Fixation de la graisse par les capillaires du foie. (N° 526 et *Thèse de Jomier*[1].)

Dans les capillaires sanguins du foie nous avons découvert une localisation fort curieuse de la graisse qui, sous forme d'énormes blocs coalescents, constitue de véritables embolies physiologiques.

1. *Loc. cit.*

Ces blocs de graisse intracapillaires peuvent atteindre et dépasser 100 μ de diamètre ; ils sont alors visibles à l'œil nu en un fin piqueté noir, après coloration par l'acide osmique. Ils se forment par la coalescence des granulations graisseuses libres, que le canal thoracique déverse dans la circulation générale. Nous avons, du reste, réussi à colorer dans le sang porte, par le procédé spécial que nous décrivons d'autre part, ces granulations graisseuses libres. Sur les coupes du foie celles-ci apparaissent également dans la lumière des veines portes et de l'artère hépatique.

Les blocs graisseux intracapillaires sont véritablement immobilisés : ils font en effet défaut dans la partie centrale des lobules et dans les veines du système sus-hépatique. Ils sont retenus, en raison de leurs dimensions, par viscosité aux parois des vaisseaux qui les contiennent.

Cette rétention spéciale constitue une forme que nous n'avions pas encore décrite de la fonction adipopexique du foie. Les capillaires du foie ne sont pas les seuls à fixer ainsi la graisse; mais ils possèdent cette propriété à un degré incomparablement plus élevé que les autres capillaires de l'économie.

Fonction glycopexique et glycogénique du foie. (Nos 360, 361, 363 et *Thèse de Jomier*[1]).

L'examen attentif du foie de 45 chiens et de 20 lapins normaux ou inanitiés nous a permis de fixer certaines particularités histologiques du glycogène hépatique non encore signalées.

Les grains de cette substance, après fixation par l'alcool, présentent une forme non pas arrondie, mais bien polygonale, répondant à la forme polygonale des mailles protoplasmiques qui les contiennent. Ce fait apporte une preuve nouvelle à la réalité de la situation intra-alvéolaire, extra-réticulaire, du glycogène de la cellule hépatique.

Certains auteurs ont prétendu que le glycogène se masse du côté de la cellule hépatique tourné vers la veine centro-lobulaire. Nos recherches ne confirment pas cette manière de voir. Sans doute nous avons vérifié le rejet, très fréquent, du glycogène d'un côté de la cellule; mais il s'agit d'un pur artifice de préparation : en effet, l'alcool fixateur, au moment où il pénètre la pièce, chasse devant lui le glycogène encore sirupeux aux confins de la cellule opposés à la face par laquelle il l'aborde.

Dans le lobule hépatique du chien nous avons constaté le groupement du glycogène autour de l'espace porte, disposition analogue à celle qui existe chez l'homme, mais contraire à celle déjà décrite chez le lapin, où le glycogène est périsushépatique.

Chez un même sujet, les divers lobules des divers lobes hépatiques ne présentent entre eux aucune différence appréciable au point de vue de la teneur en glycogène. Néanmoins, dans les travées sous-jacentes au péritoine celui-ci se masse plus abondamment qu'ailleurs.

1. *Loc. cit.*

Dans la paroi des divers vaisseaux sanguins et des canaux biliaires on le rencontre également, quelquefois à l'exclusion du reste du parenchyme.

Chez le chien, contrairement à la règle classique, il disparaît le plus souvent en moins de huit jours de jeûne.

Le glycogène hépatique suivant le moment de l'ingestion alimentaire. — Le glycogène apparaît dans le foie entre la première et la deuxième heure qui suit l'ingestion du sucre. 8 heures 1/2 déjà après l'ingestion de 4 grammes de sucre par kilogramme d'animal, les cellules de la périphérie du lobule commencent à s'en dégarnir et, au bout de 24 heures, il n'existe plus trace du sucre absorbé. Cette rapidité d'évolution du glycogène du foie s'oppose à la lenteur d'évolution de la graisse dans cet organe.

Nous avons examiné des morceaux de quatre lobes hépatiques différents chez six de nos animaux; nous n'avons pu noter de différence histologique entre eux relativement à la teneur en glycogène, tant au moment où le foie commence à se charger de cette substance qu'à celui où il s'en dégarnit.

Le glycogène hépatique suivant les régimes. — Nous avons soumis des chiens à des régimes variés, pendant sept jours au moins et nous avons pu apprécier la teneur de leur foie en glycogène. Cette richesse est plus grande dans le régime du pain et des légumes additionnés ou non de sucre. Elle est également très notable dans le régime de la lactalbumine (produit de la coagulation par la chaleur du petit-lait). Dans le régime mixte (soupe grasse ou maigre, viande bouillie ou rôtie, légumes variés), elle est un peu moindre. Dans le régime de la viande dégraissée, le foie présente une richesse moyenne en glycogène. Dans les régimes comportant une forte proportion de matières grasses (lait, crème, beurre), il n'offre qu'une très faible quantité de cette substance.

Les résultats que nous avons obtenus dans ces conditions variées de régime ont été beaucoup plus constants pour le glycogène que pour la graisse.

VARIA

GRAISSE NORMALE DES POUMONS

Embolies graisseuses physiologiques des poumons. (N° 370.)

Nous avons eu, avec Jomier, l'occasion d'observer, presque constamment, dans le poumon de 20 chiens soumis à un régime normal, de gros blocs graisseux pouvant atteindre plus de 200 μ de diamètre. Ces blocs ont un aspect variable : ils sont tantôt plus ou moins régulièrement circulaires, tantôt allongés en boyaux rectilignes ou sinueux. Ils siègent à l'intérieur des capillaires sanguins, plus ou moins dilatés pour les recevoir.

Ces blocs résultent de la coalescence des petites granulations libres du sang circulant. Ils sont arrêtés au niveau du poumon par viscosité, comme sont arrêtés, au niveau des capillaires du foie, les gros blocs que nous y avons décrits. Ils sont d'ailleurs en beaucoup moindre abondance que dans le foie.

Le poumon, comme le foie, emploie donc le procédé si curieux d'adipopexie par embolisation graisseuse physiologique. C'est là une particularité qui peut offrir une certaine importance pour le médecin légiste.

Cellules à graisse et à poussières des poumons. (N° 371.).

La présence, dans l'épaisseur des parois des alvéoles et jusque dans la lumière de ceux-ci, de gros éléments cellulaires chargés de poussières noires de charbon est connue depuis longtemps.

Avec Jomier, nous avons reconnu que ces mêmes éléments peuvent s'infiltrer de granulations graisseuses. Celles-ci peuvent être mises en évidence par la coloration à la teinture d'orcanette des coupes de poumon pratiquées à l'aide du microtome à congélation. Tantôt les granulations d'un même élément sont toutes de nature graisseuse, tantôt celles-ci sont mélangées à des grains anthracosiques.

Les cellules appelées jusqu'ici cellules à poussières méritent donc la dénomination plus exacte de *cellules à graisse et à poussières.*

Histologie générale de la graisse des poumons. (N°ˢ 370, 371, 372.)

Nous avons étudié, avec Jomier, la graisse du poumon dans ses localisations diverses. Déjà nous sont connus les blocs intracapillaires, formant embolies graisseuses physiologiques, ainsi que les cellules à graisse et à poussières. La graisse se rencontre également dans les cellules des nodules cartilagineux péribronchiques, dans les cellules du revêtement alvéolaire, dans l'épithélium bronchique et quelquefois, à l'état de grains isolés, dans la lumière des alvéoles et des bronches.

Nous pouvons, ainsi, nous rendre compte de l'évolution de cette substance dans l'organe : parvenue jusqu'aux capillaires par l'artère pulmonaire, la graisse s'arrête dans la lumière de quelques-uns d'entre eux. Une partie de cette graisse, au bout d'un temps d'immobilisation plus ou moins long, est rendue à la circulation générale par la veine pulmonaire ; une partie doit en être consommée sur place ; une partie enfin s'élimine dans les bronches par l'intermédiaire des leucocytes granulo-graisseux des parois alvéolaires et de la muqueuse bronchique.

Les mêmes processus essentiels d'emmagasinement et d'excrétion existent, vis-à-vis de la graisse, au niveau du poumon et au niveau du foie; mais ce double processus est beaucoup moins actif au niveau du poumon.

PNEUMONIE

Action du chlorure de sodium sur le pneumocoque et l'infection pneumococcique. (N° 319.)

Nous nous sommes demandés, avec Carnot, si la rétention des chlorures, si remarquable dans la pneumonie, n'avait pas, en pathologie générale, la signification d'un phénomène défensif contre l'infection. La soudaineté de son apparition et de sa disparition est bien en faveur d'une semblable interprétation. Il était donc bon de rechercher expérimentalement l'action du chlorure de sodium, d'une part, *in vitro* sur la végétabilité et la virulence du pneumocoque, d'autre part *in vivo* sur l'évolution et la gravité de l'infection pneumococcique.

1° La végétabilité du pneumocoque paraît être impressionnée particulièrement par une certaine dose de NaCl. Les cultures deviennent en effet de plus en plus claires et de plus en plus tardives dans des milieux ordinaires, additionnés de doses croissantes de NaCl, de 8 à 12 pour 1000; la végétation du pneumocoque paraît s'arrêter au delà de 13 pour 1000, mais il peut se produire une accoutumance progressive du pneumocoque à des doses plus fortes de NaCl. La virulence nous a paru, par contre, augmentée par de petites doses de NaCl : il y aurait donc dissociation des fonctions, la virulence augmentant en même temps que la végétabilité diminue. A doses plus fortes, la virulence diminue à son tour.

2° La marche de l'infection pneumococcique chez des animaux soumis à l'hyperchloruration paraît être retardée par de petites doses de sel; mais il est difficile d'arriver à saisir expérimentalement la dose convenable. Si l'hyperchloruration est plus forte, la marche de l'infection paraît être, au contraire, accélérée.

Il est à remarquer que la rétention des chlorures dans la pneumonie ne produit pas une hyperchloruration très considérable et que, de ce fait, on peut penser à une action défensive résultant de la « salaison » des tissus : ce procédé antimicrobien est d'ailleurs un des plus anciennement mis en pratique pour la conservation des tissus.

La rétention des chlorures provoque, d'autre part, une rétention aqueuse correspondante ; elle détermine des modifications phagocytaires, etc., qui expliquent encore la portée de son action et sa signification défensive vis-à-vis des infections.

CARDIOPATHIES

Nanisme mitral. (N° 278.)

Diverses cardiopathies valvulaires et en particulier le rétrécissement mitral, sont capables, lorsqu'elles se produisent au début de l'existence, d'amener des troubles dystrophiques multiples et variés. Dans certains cas, se trouve réalisé le tableau du *nanisme mitral*, tel que nous l'avons décrit avec Rathery; dans d'autres, celui de l'infantilisme; dans d'autres enfin, nanisme et infantilisme semblent s'associer et se combiner.

Dans notre nouveau mémoire sur ce sujet, ainsi que dans les thèses que nous avons inspirées, nous avons relaté de nouveaux faits à l'appui de nos idées sur le sujet (*Exposé de titres*, p. 125).

Rôle bienfaisant de l'ascite dans un cas de cardiopathie. (*Thèse de Bohin*[1].)

Dans un travail encore inédit, nous relatons, avec Jomier, l'observation d'une malade atteinte de *pseudo-cirrhose cardiaque* compliquant une maladie mitrale avec insuffisance aortique. Les premiers phénomènes asystoliques apparurent, chez notre malade, en août 1899. Bientôt, les symptômes d'asystolie hépatique passèrent au premier plan : le foie se tuméfia, devint douloureux et dur; l'ascite apparut, d'emblée très abondante et nécessita un nombre considérable de ponctions. Tous ces signes traduisaient un état d'hypertension sus-hépatique tout à fait caractérisé. Malgré tout, la malade survécut jusqu'en avril 1905. Pendant de longs mois, elle put se livrer à des travaux de couture et prendre un exercice modéré, sans souffrir de dyspnée ni de palpitations. Les symptômes cardiaques subjectifs réapparaissaient seulement au moment où l'ascite, en surabondance, comprimait par trop les organes thoraciques; puis tout rentrait dans l'ordre après la ponction.

Nous attribuons cette survie extraordinaire à la déplétion continuelle du système circulatoire par la sécrétion de la sérosité ascitique. Cette sécrétion équivalait à de multiples saignées blanches.

La malade succomba, accidentellement, à une hémorragie péritonéale favorisée par l'hypertension portale et occasionnée par une ponction d'ascite. Son foie était congestif, mais non cirrhotique; sa dureté était due à une coque épaisse de périhépatite. Il s'agissait donc d'une pseudo-cirrhose cardiaque.

Notre élève Bohin rapporte ce cas dans sa thèse inaugurale.

GRAISSE NORMALE DU SANG

Procédé de coloration de la graisse du sang. (N° 323.)

Aucun auteur, avant nous, n'avait pu réussir à colorer par l'acide osmique les granulations du sérum opalescent, même lorsque celles-ci se montraient franchement graisseuses par leurs réactions physiques et chimiques.

1. Bohin. *De l'influence de l'ascite sur l'évolution de l'asystolie dans un cas de cardiopathie.* Thèse doct., Paris, 1905.

Avec Jomier, nous avons appliqué au sang de deux chiens dont le sérum était opalescent ce procédé spécial :

1 centimètre cube environ de sang est recueilli dans un petit tube de verre à fond plat d'un demi-centimètre de diamètre, tel que ceux qui sont journellement employés au laboratoire de Broussais pour l'examen des sérums. Aussitôt la coagulation effectuée, on verse une petite quantité du mélange fort chromo-osmio-acétique de Flemming sur le caillot; puis, à l'aide d'une aiguille montée, on contourne la surface externe de celui-ci pour permettre au liquide fixateur de s'immiscer entre le cylindre sanguin et le tube. Pendant cette manœuvre, les adhérences qui relient la face inférieure du caillot au fond du tube se libèrent d'elles-mêmes. On peut alors, assez facilement, projeter le coagulum hors du tube, à l'aide de petits mouvements brusques répétés. On le recueille dans une quantité suffisante de liquide de Flemming, et on laisse en contact 24 heures environ.

Une fois fixés, les caillots sont inclus à la paraffine après avoir subi les manipulations habituelles.

Les coupes examinées au microscope laissent voir, sur le carrelage régulier formé par les hématies jaune clair, un semis extrêmement serré de grains gris-brun clair à contours nets; ils sont arrondis plus ou moins régulièrement. Ils ne sont autres que les granulations graisseuses colorées par l'acide osmique.

Ce procédé spécial devra prendre place à côté des autres méthodes déjà appliquées à l'étude de l'opalescence des sérums.

Fonction adipopexique des capillaires sanguins. (N°s 5, 15, 326, 370.)

Au niveau des capillaires du foie et du poumon nous avons noté, avec Jomier, de gros blocs graisseux que nous décrivons, en détail, d'autre part. Nous désirons insister seulement ici sur ce procédé, non encore signalé, d'adipopexie par embolies graisseuses physiologiques. Les petites granulations de graisse libre circulant normalement dans le sang entrent en coalescence dans les passages les plus étroits du système circulatoire et adhèrent là aux parois vasculaires par viscosité.

Tous les capillaires sanguins de l'économie doivent employer ce procédé d'adipopexie, mais à des degrés divers : c'est ainsi, qu'au niveau du foie, ce processus atteint un degré incomparablement supérieur à celui qu'il montre dans le poumon.

ANÉMIE

Anémie urémique. (*Thèse de Hamelin*[1].)

L'*ictère pâle* de la néphrite interstitielle comprend deux éléments : cholémie exagérée et anémie. Cette dernière se marque par une pâleur souvent intense de la peau qui, ictérique d'autre part, prend une teinte spéciale jaune paille. Les muqueuses

1. Hamelin. *De l'anémie urémique*. Thèse doct., Paris, 1904.

buccale et palpébrale elles-mêmes peuvent être exsangues; un souffle continu peut être perçu dans les jugulaires. L'examen du sang révèle une aglobulie moyenne avec exagération presque constante du nombre des leucocytes et polynucléose relative.

La teinte jaune paille des malades pourrait faire penser à un cancer latent; mais (entre autres signes différentiels) dans le cancer le sérum est décoloré, tandis qu'il est hyperteinté dans la néphrite.

LEUCÉMIE AIGUE

(N° 335).

Ayant observé, avec Weil, depuis cinq ans, plusieurs cas nouveaux de leucémie aiguë, nous avons pu faire, en les rapportant, une revue critique des faits publiés et des notions suscitées par notre premier mémoire (*Exposé*, p. 139).

Nos conclusions actuelles confirment celles d'autrefois : *la leucémie aiguë possède un aspect clinique spécial, une formule sanguine spéciale et des lésions anatomiques spéciales*, tout au moins au point de vue cellulaire, qui les séparent de la leucémie chronique lymphatique ou myélogène.

Les publications consécutives à ce second mémoire, en France comme à l'étranger, montrent que les auteurs, même autrefois dissidents, se sont rangés à notre manière de voir.

DEUXIÈME PARTIE

THÉRAPEUTIQUE EXPÉRIMENTALE ET APPLIQUÉE

Nous analyserons successivement, dans cette seconde partie de notre *Supplément*, les publications que nous avons faites sur les *sources des indications et contre-indications en thérapeutique*; sur la *médication phosphorée*; sur divers médicaments nouveaux l'*acide anhydro-oxyméthylène diphosphorique*, le *peroxyde de magnésium*, le *cecropia*; enfin sur le *lait écrémé* et une forme nouvelle du képhir, le *képhir maigre*.

Nous ne ferons que mentionner nos articles sur les *médications ferrugineuse* et *hydrargyrique*, sur le *goudron et la créosote*, le *gaïacol et ses composés*, le *phénol*, etc., nos recherches originales, afférentes à ces divers sujets, ayant été résumées dans notre *Exposé* (p. 157).

THÉRAPEUTIQUE GÉNÉRALE

Sources des indications et contre-indications en thérapeutique. (Nos 263, 272, 317.)

Dans diverses publications et dans plusieurs leçons inédites, nous avons traité la question si importante *des indications et contre-indications en thérapeutique*.

Au praticien qui a examiné son malade, qui a établi son diagnostic et porté son pronostic, il reste, en effet, à effectuer une tâche des plus graves, à savoir à instituer un traitement.

Deux méthodes thérapeutiques s'offrent à son choix : la *thérapeutique étiologique* et la *thérapeutique symptomatique*, la première visant les causes des maladies, la seconde s'adressant à leurs effets, c'est-à-dire aux manifestations morbides, symptômes et lésions.

La *thérapeutique étiologique* est la meilleure et la préférable des thérapeutiques parce que, remontant aux causes, elle ne peut manquer d'atteindre les effets, rendant inutile, presque toujours, l'intervention de l'autre méthode. De plus, elle est d'une mise en pratique aisée, ne comportant pas, pour ainsi dire, de contre-indications, si bien que, pour peu que l'on connaisse l'âge du malade, son sexe, sa vigueur, on peut fixer, en même temps que la nature du remède à prendre, sa dose; comme on l'a dit, c'est une thérapeutique réflexe dont l'application pourrait être régentée par un distributeur automatique. Son grand défaut réside dans son inapplicabilité habituelle. Soit que l'agent morbide, après avoir atteint son but, ait quitté la place, soit qu'il subsiste mais qu'il se tienne hors de portée, elle ne trouve son emploi que dans la minorité des cas.

L'avenir, sans doute, lui prépare un rôle plus actif; quoi qu'il en soit, la *thérapeutique* du présent est la *symptomatique*.

Celle-ci est inférieure à celle-là pour les mêmes raisons qui, inversées, assurent à cette dernière la supériorité; elle est plus modeste qu'elle dans ses visées, d'une part, d'autre part, elle est d'une application plus difficile, étant perpétuellement soumise à la discussion de l'indication ou de la contre-indication.

« Lorsqu'on croyait que les symptômes des maladies constituaient ces maladies elles-mêmes, — disions-nous en 1901, dans notre *Leçon d'ouverture* à la Faculté — on conçoit que le mot d'ordre thérapeutique ait été et *ait dû* être : « Sus aux symptômes »; mais à partir du jour où l'on a su que les symptômes des maladies naissaient du conflit de l'organisme avec des causes morbides, certains résultant de l'action sur l'organisme de ces causes morbides, d'autres exprimant la réaction de l'organisme en face de ces causes morbides et représentant ainsi des manifestations défensives avantageuses et respectables, alors est né en thérapeutique symptomatique le grave dilemme de l'opportunité de l'action ou de l'abstention.

N'oubliez pas ce fait, qui domine la thérapeutique symptomatique tout entière, à savoir : que bon nombre de symptômes représentent des actes défensifs de l'organisme et qu'ainsi, non seulement ils ne doivent pas être combattus, mais respectés ou même favorisés.

Vous citerai-je les vomissements et la diarrhée qui se produisent dans la plupart des empoisonnements accidentels ou criminels? Les vomissements, la diarrhée, les sueurs, les hémorragies qu'on observe chez les urémiques? Les sueurs et la polyurie qui marquent la fin de diverses maladies infectieuses? Et la toux, facilitant l'expectoration, dans les affections des voies respiratoires? Et cette expectoration même? La liste serait longue, si je voulais l'établir complète, des symptômes favorables et respectables qu'on peut relever au cours des maladies?

Au dernier Congrès international de médecine, dans la section de thérapeutique, a été posée cette question qu'ont traitée deux rapporteurs éminents, les professeurs Stockvis et Lépine : *Doit-on combattre la fièvre?* Le fait qu'une semblable question ait

pu être formulée est caractéristique de l'état des esprits. J'ai connu une époque, qui n'est pas lointaine, où elle ne serait venue à l'idée de personne, parce que nul ne doutait que la fièvre ne dût être combattue. C'était à la suite des travaux de Liebermeister, publiés de 1865 à 1875, dans lesquels il était établi, pensait-on, que l'élévation de la température représentait le principal danger et des maladies aiguës et des chroniques. Le bain froid fleurissait alors et le sulfate de quinine à hautes doses, en attendant l'acide salicylique, puis l'antipyrine, l'antifébrine, la phénacétine, la thalline, l'exalgine et enfin, la lactophénine, la salipyrine, la thermodine et la kairine!

Il est bien certain que la fièvre doit être combattue quelquefois : c'est quand elle est excessive, dépassant la mesure et qu'elle menace d'atteindre les actes vitaux. Hormis ce cas, véritablement exceptionnel, il n'est nullement prouvé qu'il faille combattre la fièvre. Bien au contraire, de sérieux arguments peuvent être apportés en faveur de la thèse adverse et notamment celui-ci que quand, dans une maladie d'ordinaire fébrile, on voit manquer la fièvre, il en faut déduire le plus fâcheux augure. Nul ne sait encore ce qu'est exactement la fièvre, mais ce que l'on sait bien, c'est qu'elle est liée à un ensemble de phénomènes qui marquent la réaction défensive de l'organisme et qui conduisent presque toujours à la guérison. Ne vous étonnez donc pas de voir quelque jour la *Médication hyperthermisante* entrer en concurrence avec l'antipyrèse!

La question posée relativement à la fièvre n'est que le cas particulier d'un problème plus général qui est le suivant : *Doit-on combattre les symptômes des maladies?*

A cet égard, il convient de faire des distinctions et l'on peut répondre : oui, dans certains cas, on doit combattre les symptômes des maladies, mais il est aussi des cas où il convient de les respecter, voire de les favoriser.

La séparation des cas dans lesquels doit être mise en œuvre la thérapeutique symptomatique, de ceux dans lesquels le devoir est de s'abstenir, est le nœud même de la thérapeutique.

Vous puiserez essentiellement vos indications et contre-indications dans la connaissance de deux facteurs : 1° *la gravité des symptômes*; 2° *la valeur des symptômes.*

Relativement au premier facteur, vous tomberez aisément d'accord avec moi, que, chaque fois qu'un symptôme devient grave au point de menacer l'existence, quelle que soit la cause à laquelle il se rattache, quel que soit le mécanisme de sa production, quelle qu'en soit la valeur, il importe d'agir.

Les indications tirées de la notion de gravité des symptômes priment donc celles que l'on peut déduire de la notion de valeur.

Je vous ai déjà cité la fièvre : quelle que soit votre ligne de conduite en face d'une fièvre légère ou modérée, il n'est pas douteux que si l'un de vos malades, atteint de scarlatine, de rhumatisme articulaire aigu ou de toute autre affection, fait monter la colonne thermométrique à 42 ou 43°, vous aurez recours à la médication antipyrétique.

Je pourrais vous citer aussi la douleur : que vous ayez le cœur sensible ou sec et que les petites douleurs vous attendrissent ou vous laissent indifférents, en présence d'une névralgie violente, arrachant des cris au malade, l'empêchant et de se nourrir et de reposer, pouvant le conduire au suicide, vous ferez l'emploi de la médication analgésique.

Je vous citerai encore l'hémorragie : vous êtes mandé auprès d'un malade que vous savez affecté d'artériosclérose, de néphrite interstitielle et d'urémie; il vient d'être pris d'épistaxis et le sang, au lieu de s'arrêter au bout de quelque temps, continue à couler abondamment : le malade pâlit, il est pris d'éblouissements, d'étourdissements, la défaillance le guette. Sans vous préoccuper de ce qu'il convient de faire dans le cas d'épistaxis médiocre, vous utiliserez la médication hémostatique.

Enfin, comme dernier exemple, je vous citerai les épanchements pleurétiques : que vous soyez partisans ou adversaires de la thoracentèse dans le cas de petit ou de moyen épanchement, si, à votre estimation, le liquide est surabondant, dépassant trois litres, refoulant le cœur et menaçant d'amener la syncope, vous ferez une ponction évacuatrice.

Les indications tirées de la notion de gravité des symptômes sont précises, stables et formelles; précises et stables parce qu'elles reposent sur l'observation des faits cliniques et qu'un symptôme grave est partout et toujours grave; formelles, parce qu il s'agit de la vie en danger: on pourrait ainsi les résumer : *tout symptôme doit être combattu lorsqu'il menace l'existence.*

Les indications tirées de la notion de valeur des symptômes peuvent être, d'autre part, formulées de la sorte : *tout symptôme doit être combattu quand il est défavorable, respecté quand il est favorable.*

Et, par symptôme défavorable, il faut entendre celui qui, naissant de l'*action sur l'organisme* d'une cause pathogène n'est point utile à la guérison ou lui est nuisible, et, par symptôme favorable, celui qui naissant de la *réaction de l'organisme*, est au contraire utile à la guérison.

Là où la difficulté commence, c'est quand il s'agit de séparer les symptômes favorables des défavorables : alors que la simple observation clinique des faits permet de reconnaître le degré de gravité des symptômes, pour être fixé sur leur valeur, il faut remonter à leur cause et invoquer les données de la physiologie pathologique. La base des indications est donc, en grande partie, objective dans le premier cas, subjective dans le second.

Un même symptôme peut être tour à tour considéré comme utile ou comme nuisible et il peut être, par suite, indiqué de le respecter ou de le combattre, suivant que se rattachant à telle cause ou telle autre, il a, d'après les lois de la physiologie pathologique, tel ou tel mécanisme, c'est-à-dire telle ou telle valeur, réserve étant faite, je le répète, pour les cas où il est indiqué de le combattre, parce que sa gravité est, toute question de valeur mise à part, une menace pour la vie.

Quelques exemples, mieux que toute dissertation, feront bien comprendre les indications et contre-indications que la thérapeutique symptomatique peut tirer de la notion de valeur des symptômes.

Voici un malade qui est affecté d'une toux sèche, quinteuse, fatigante, empêchant le sommeil : cette toux ne se rattache à aucune affection des voies respiratoires, mais relève d'une maladie du foie, par exemple (tussis hepatica) ou d'un état nerveux; elle n'est donc pas utile et l'indication, par suite, est de la combattre. Au contraire, voici un pneumonique qui tousse et qui, à la faveur de sa toux, expectore de gros crachats fibrineux où d'innombrables pneumocoques sont englués; cette toux est utile, l'indication est donc de la respecter et de la favoriser au besoin.

Voici encore une malade qui, au cours d'une grossesse, est atteinte de vomissements opiniâtres; ces vomissements étant nuisibles, l'indication est de les combattre. Mais, que cette même malade guérie de ses vomissements gravidiques, à la suite de l'ingestion accidentelle d'une certaine dose de sublimé soit reprise de vomissements, ceux-ci étant utiles l'indication sera de les faciliter.

Voici, enfin un malade qui présente une épistaxis traumatique; l'écoulement du sang doit être arrêté, parce qu'il est nuisible, ou au moins inutile. Un autre malade, artério-scléreux, brightique et urémique, est atteint également d'épistaxis, si celle-ci n'est pas excessive, il faut la respecter, parce qu'elle est utile et qu'à la façon d'une saignée, elle amènera la dépuration du sang et l'amélioration du malade.

Je pourrais continuer cette énumération des symptômes qu'il est indiqué de combattre ou de respecter selon leur valeur; mais je veux m'en tenir à ces quelques exemples très simples.

Les indications fournies à la thérapeutique symptomatique par la notion de gravité des symptômes sont aussi vieilles que la médecine, parce que dès ses origines la médecine fut symptomatique et que les indices de gravité des symptômes n'ont guère pu varier; au contraire, les indications fournies par la notion de valeur sont, presque toutes, de date plus ou moins récente, parce que, pour juger de la valeur des symptômes, il en faut connaître les causes et le mécanisme et que la science des causes et des mécanismes est toute moderne.

Si la valeur d'un certain nombre de symptômes nous échappe encore et si. dans ces conditions, il ne nous reste pour guide, comme aux anciens, que les données de l'empirisme et à leur défaut, comme refuge, que la thérapeutique expectante, capable de devenir ainsi le comble de l'art, dans un grand nombre de cas, de la connaissance étiologique et physiologico-pathologique des symptômes en peut être déduite la valeur.

La mise en œuvre de la thérapeutique *ad valorem* des symptômes réclame, on le conçoit, de la part du médecin, des qualités d'observation et une profondeur d'instruction que ne nécessitent en aucune façon la thérapeutique *de gravité* ni la thérapeutique pathogénique.

Aussi, est-ce sur cette thérapeutique que l'on peut juger le thérapeute : c'est elle qui établit une hiérarchie parmi les praticiens et qui explique, pour une bonne part, les résultats différents des différentes pratiques; « *s'il m'était permis de donner une définition du bon médecin je dirais, qu'avant tout, il se reconnaît à ce qu'il sait ne pas contrarier les voies de la nature dans ses manifestations favorables et réserver tous ses moyens d'action pour combattre les symptômes défavorables.* »

Les symptômes ont, en pathologie, la même signification que les chiffres en arithmétique : leur *valeur* est variable, selon la place qu'ils occupent dans les maladies, comme, variable est celle des chiffres, selon la position qu'ils affectent dans les nombres. De même que les chiffres ont, tantôt une valeur positive, tantôt une valeur négative, ainsi, les symptômes ont une signification favorable ou défavorable qui indique ou contre-indique l'intervention médicale. Il ne peut donc y avoir de thérapeutique fondée sur la seule notion des symptômes — hormis le cas où intervient le facteur *gravité*; — la thérapeutique dite symptomatique, en réalité, est une *thérapeutique physiologico-pathologique des symptômes.*

Or, — dans une leçon récente nous y avons particulièrement insisté, en prenant comme exemple la pneumonie — les symptômes des maladies, leurs lésions, leurs modifications humorales, leurs manifestations en un mot, doivent être considérées à la lumière de la physiologie pathologique, comme souvent réactionnelles, défensives, par suite favorables, donc à respecter, sinon à favoriser. *Il s'en suit que sur bien des points la thérapeutique symptomatique est appelée à faire volte-face.*

MÉDICATION PHOSPHORÉE

(N° 293).

Les progrès réalisés au cours de ces dernières années par la chimie biologique et la physiologie expérimentale dans l'étude des échanges nutritifs ont permis d'apprécier plus exactement toute l'étendue du rôle joué par le phosphore alimentaire dans les actes vitaux.

Élément constitutif, non seulement du squelette, mais encore de tous les tissus, sans exception, le phosphore possède une action des plus remarquables dans le mécanisme intime de la nutrition générale de l'organisme. Ce dernier, on le sait, élimine chaque jour, par ses divers émonctoires, des quantités notables de phosphore, résultat des phénomènes complexes de désassimilation des composés phospho-organiques. Ces pertes journalières, le phosphore alimentaire les compense, en participant aux processus encore obscurs d'organisation de la matière; il fait plus, il exerce une influence

indéniable sur l'ensemble des échanges de l'économie, joignant ainsi à ses qualités purement *nutritives* des propriétés véritablement *dynamiques*.

Tel est, en quelques mots, le double rôle dévolu au phosphore alimentaire; tel est aussi le but de toute médication phosphorée. Celle-ci, visant l'exagération de la nutrition phosphorée physiologique, doit, autant qu'il est possible, copier la nature dans ses processus.

Or, deux faits principaux, en absolue concordance, dominent toute la question de la nutrition phosphorée normale, envisagée à la lumière des idées acquises : d'une part, l'absence constante des phosphates minéraux dans les aliments complets (lait de femme), d'autre part, la richesse remarquable, en combinaisons phospho-organiques, des parties molles de l'organisme.

Rien n'était donc moins justifié, ainsi que nous l'avons montré avec Posternak, que l'emploi en thérapeutique des phosphates minéraux (phosphates de chaux, phosphates alcalins, hypophosphites) et, de fait, si ceux-ci n'ont pas encore disparu totalement de l'arsenal thérapeutique, du moins sont-ils relégués aujourd'hui au second plan, laissant ainsi une place aussi large que méritée aux composés organiques naturels.

Parmi ces derniers, il en est deux que nous avons étudiés : la *lécithine* de l'œuf et *l'acide anhydro-oxyméthylène diphosphorique*, principe phospho-organique des graines végétales. Sur la lécithine nous n'avons pas à revenir ici (voir *Exposé*, p. 176); mais nous devons y résumer les résultats que nous a fournis l'acide anhydro-oxyméthylène diphosphorique.

Acide anhydro-oxyméthylène diphosphorique. — *Principe phospho-organique des graines végétales.* (N[os] 293, 338 et *Thèse de Sécheret*) [1].

Contrairement à la donnée ancienne, les végétaux et notamment leurs graines ne contiennent pas de phosphates minéraux, mais exclusivement du phosphore organique. On l'y trouve à l'état de lécithine, de nucléines vraies et surtout, ainsi que l'a montré Posternak, à l'état d'*acide anhydro-oxyméthylène diphosphorique*.

L'étude de ce corps a été pour nous l'occasion d'une revision complète de la *médication phosphorée*. Avec la collaboration de Posternak, nous lui avons consacré une *plaquette* divisée en 3 parties : la première visant l'étude du phosphore dans l'organisme; la deuxième celle du phosphore alimentaire; la troisième la médication phosphorée proprement dite. Ce travail est semé d'expériences originales ou de contrôle qui en font une œuvre personnelle : on y trouvera *l'étude physiologique* de l'acide anhydro-

1. Sécheret. *De l'acide anhydro-oxyméthylène diphosphorique.* Thèse Doct., Paris, 1904.

oxyméthylène diphosphorique et notamment un aperçu de l'action excitante qu'il exerce sur la nutrition, sur l'élimination du phosphore et de l'azote.

Nous renvoyons le lecteur à cette œuvre qui échappe en quelque sorte à l'analyse, nous bornant à résumer ici les recherches poursuivies d'autre part avec Lippmann, sur la toxicologie et l'action thérapeutique du principe phosphoré des graines végétales.

Étude toxicologique. — On chercherait en vain, dans la littérature, des indications toxicologiques relatives aux produits phospho-organiques utilisés en thérapeutique. Nous avons jugé utile de combler cette lacune pour l'acide anhydro-oxyméthylène diphosphorique et ses sels. Nos expériences à cet égard méritent d'être rapportées, car il ne s'agit pas là, comme nous le démontrons, d'une substance indifférente, dépourvue de toute activité manifeste.

Pour l'étude toxicologique, nous avons eu à notre disposition l'acide libre $C^2H^8P^2O^9$ d'une part, d'autre part le sel neutre de soude $C^2H^5P^2O^9Na^3$ et le sel acide de chaux $C^2H^6PO^9Ca$, à l'état chimiquement pur.

Si l'on injecte dans la veine de l'oreille d'un lapin, avec une vitesse égale à 5 minutes par centimètre cube, une solution à 5 pour 100 de l'acide libre, on constate que l'animal meurt lorsque la dose injectée atteint à peu près 45 milligrammes par kilogramme. La toxicité du produit ne semble pas dépendre de sa nature acide. Le sel neutre de soude se montre exactement aussi toxique, car 50 à 55 milligrammes de ce sel en solution à 5 pour 100, en injection intra-veineuse, tuent 1 kilogramme de lapin.

Voilà donc un premier fait des plus curieux : l'acide anhydro-oxyméthylène diphosphorique, ce principe phosphoré destiné par la nature elle-même à la nutrition phosphorée de la plupart des êtres hautement organisés, formant chez les granivores plus de 90 pour 100, chez l'homme, au régime mixte, de 50 à 70 pour 100 du phosphore total alimentaire, ce principe, disons-nous, se montre d'une toxicité très grande, injecté dans la circulation générale.

Si nous diminuons progressivement les doses de façon à prolonger la survie et si nous injectons, au lieu de 50 milligrammes de sel neutre de soude, 45 milligrammes seulement en solution à 5 pour 100, nous sommes frappés de constater que non seulement l'animal ne meurt pas, mais qu'il accuse déjà, au bout de deux à trois jours, une augmentation de poids analogue à celle présentée par les animaux neufs de la même taille. Il existe donc un écart très faible entre la dose rapidement mortelle et la dose compatible avec un état quasi normal. Le fait est assez exceptionnel dans l'étude des poisons et mérite d'être signalé.

En injections péritonéale et sous-cutanée, l'anhydro-oxyméthylène diphosphate neutre de soude est moins toxique. Il faut, dans le péritoine, près de 200 milligrammes de ce sel, par kilogramme de cobaye, pour provoquer la mort dans les deux ou trois jours qui suivent et, sous la peau, de 2 grammes à 2 gr. 25. La dose mortelle sous-

cutanée chez le lapin est de 2 gr. 75 à 3 grammes par kilogramme. Les doses plus faibles sont assez bien supportées. L'on note cependant, à l'endroit de l'injection, la formation d'œdèmes suivis d'escarres assez étendues.

La voie buccale permet l'introduction de quantités considérables d'acide anhydro-oxyméthylène diphosphorique. Nous avons pu faire ingérer à des lapins jusqu'à 10 grammes de cette substance, sous forme de sel acide de chaux, sans noter le moindre trouble. Chez le cobaye, nous avons pu atteindre la dose mortelle par la bouche : elle fut de 9 gr. 5 de sel neutre de soude par kilogramme.

Les doses toxiques de l'acide anhydro-oxyméthylène diphosphorique sont donc variables et dépendent de la voie d'introduction de ce principe dans l'organisme. Pour tuer un kilogramme d'animal, il faut, en chiffres ronds, 50 milligrammes par la voie intra-veineuse, 200 milligrammes par la voie péritonéale, 2500 milligrammes par la voie sous-cutanée et enfin 9500 milligrammes par la voie gastrique (proportion équivalente à 700 grammes pour l'homme de poids moyen, à supposer que la toxicité soit identique chez l'animal et chez l'homme).

Pour expliquer ces différences extrêmes de nocivité et, en particulier, l'innocuité du produit introduit par la voie buccale, nous ne pouvons invoquer la décomposition pure et simple de la substance active dans le tube digestif par les ferments protéolytiques : *in vitro*, en effet, nous avons montré, avec Posternak, l'action nulle de ces diastases sur l'acide anhydro-oxyméthylène diphosphorique. De même, l'action du foie ne peut être mise en avant, l'injection dans la veine mésentérique du sel neutre de soude de l'acide en question produisant l'effet mortel aussi rapidement et aux mêmes doses que l'injection dans la circulation générale. Il nous semble, par contre, légitime d'admettre l'hypothèse d'un processus de transformation, sous l'action de l'épithélium intestinal, analogue à celui excreé sur les peptones.

Quoi qu'il en soit, de cette étude toxicologique, il ressort, avec certitude, l'innocuité pratiquement absolue de l'acide anhydro-oxyméthylène diphosphorique et de ses sels pris par la bouche. Ce que la thérapeutique, d'ailleurs, utilisera dans ce produit, ce n'est pas évidemment l'effet des doses toxiques, mais la propriété remarquable des doses faibles d'exciter la nutrition intime des tissus et des cellules. A ce titre, l'acide anhydro-oxyméthylène diphosphorique, en dehors de sa richesse exceptionnelle en phosphore organique assimilable qui en fait l'aliment phosphoré le plus concentré, mérite d'occuper une place à part parmi les modificateurs de la nutrition connus, dont l'action est beaucoup moins sûre et rarement aussi manifeste.

Emploi thérapeutique. — Dans nos recherches cliniques, nous avons employé le produit technique extrait industriellement des graines végétales. Composé de sels acides de magnésie et de chaux et, en très faibles proportions, de sels acides de manganèse, ce produit, exempt de toutes traces de phosphates minéraux, contient près de 22 pour 100

de phosphore à l'état de combinaison organique. Il se présente sous forme d'une poudre blanche, inodore, de saveur nettement acide, presque complètement soluble dans l'eau distillée.

Après des essais sur nous-mêmes, qui nous ont démontré l'innocuité parfaite de l'emploi prolongé du médicament, aux doses de 1 à 2 grammes, nous nous sommes exclusivement arrêtés à l'administration de ces doses. Le plus souvent, nous avons donné à l'homme adulte de 1 gramme à 1 gr. 50 par jour, soit en cachets, soit en comprimés, en prises de 50 centigrammes. Nous n'avons que très rarement atteint 2 grammes et plus spécialement dans les cas où nous voulions brusquement secouer de sa torpeur un organisme par trop lent à recouvrir l'équilibre normal de ses échanges. L'effet une fois atteint, nous avons pu, au bout de trois à cinq jours de traitement, redescendre à la dose habituelle de 1 gramme en deux fois, donnant par conséquent 50 centigrammes au moment des deux principaux repas. Pour éviter l'accoutumance, il nous a paru utile d'alterner les périodes de traitement avec des périodes de repos. Nous prescrivons donc le médicament pendant une semaine sur deux, ou pendant dix jours sur quinze. C'est dans ces conditions que ce composé phospho-organique nous a paru donner les résultats cliniques les plus rapides, les plus constants et les plus efficaces.

Les indications de l'emploi thérapeutique de ce produit peuvent se grouper en deux catégories, suivant que nous envisageons ses qualités purement nutritives ou ses propriétés dynamiques. D'une part, nous rangeons toutes les manifestations pathologiques causées soit par une assimilation défectueuse du phosphore alimentaire (troubles de la croissance), soit par un excès de pertes en phosphore subies par l'organisme au cours des processus physiologiques ou pathologiques (troubles de la grossesse, de l'allaitement, etc.). D'autre part nous comprenons tous les états morbides créés ou entretenus par un trouble quelconque apporté à la nutrition générale qui, de ce fait, devient languissante.

Des indications du premier groupe nous n'avons rien à dire : depuis longtemps, on le sait, la thérapeutique a accordé sa préférence aux farines des céréales et des légumineuses sur les préparations pharmaceutiques du phosphore minéral. Il n'est donc nullement besoin d'insister sur les avantages de l'emploi, à doses définies, du principe phosphoré pur de ces diverses farines.

Nous avons réservé pour notre étude clinique l'application thérapeutique des propropriétés pharmaco-dynamiques des sels de l'acide anhydro-oxyméthylène diphosphorique.

Sur un total de près de deux cents malades auxquels, tant en ville qu'à l'hôpital, nous avons prescrit ces sels, nous n'avons voulu retenir que soixante-quinze cas dûment suivis au jour le jour. Ces soixante-quinze cas concernent des malades atteints de diverses affections et à des degrés plus ou moins avancés ; nous les avons rangés en

quatre catégories : convalescences de maladies graves, principalement infectieuses, aiguës; anémie et chlorose; tuberculose pulmonaire; enfin neurasthénies d'origines multiples.

Nous avons noté, dans quatorze cas, une brusque accélération de la *convalescence*, en particulier chez un malade atteint d'une pleurésie avec épanchement qui, après avoir résisté pendant deux mois au traitement habituel, disparut en huit jours à peine, après l'emploi du sel phosphoré. De même la convalescence de la grippe, de suppurations osseuses tuberculeuses a été nettement influencée par le médicament.

Dans onze cas de *chlorose*, nous avons noté une élévation du chiffre des globules rouges dès la seconde semaine du traitement, ainsi qu'une amélioration rapide de l'état général, marquée particulièrement par la brusque augmentation de l'appétit et la disparition de la céphalée.

Nous avons appliqué également les sels de l'acide anhydro-oxyméthylène diphosphorique au traitement de la *tuberculose pulmonaire chronique*.

Chez les malades, atteints au premier degré, est apparue, dès l'institution du traitement, la même succession de phénomènes : exagération de l'appétit, rapide et très marquée, régularisation du sommeil, élévation du taux des globules rouges, augmentation du poids, consécutivement accroissement fort net de l'énergie physique et morale, sans que l'on note jamais cette excitation génésique fréquemment mentionnée dans l'emploi de certains composés phospho-organiques, les glycéro-phosphates notamment. Parallèlement, l'examen des poumons dénote une atténuation progressive des lésions et la disparition, à plus ou moins brève échéance, des signes stéthoscopiques.

Ces heureux effets sur la nutrition générale, nous avons été à même de les constater également et tout aussi marqués chez les tuberculeux à la seconde période de leur affection, mais le contre-coup ressenti par la lésion pulmonaire fut certainement moins frappant et moins constant. Nous avons administré les sels de l'acide anhydro-oxyméthylène diphosphorique à huit malades de cette catégorie.

Dans la tuberculose parvenue à la troisième période, ce fut, la plupart du temps, en désespoir de cause et pour donner satisfaction au malade, que nous avons administré les sels de l'acide étudié. Néanmoins, sur cinq cas traités ainsi, deux malades ont bénéficié de résultats inespérés. Chez l'un, la suralimentation, abandonnée depuis longtemps, a pu être reprise et produire une augmentation rapide du poids. Chez l'autre, une infirmière, la caverne s'est cicatrisée et l'état général s'est amélioré à tel point que la malade a pu reprendre et continuer son dur service. Deux autres tuberculeux cavitaires, par contre, sortirent de l'hôpital sans amélioration; le cinquième mourut en un mois.

Sans aucunement tenir compte de ces cas véritablement d'exception, il ressort, de ce court exposé de l'action thérapeutique du produit phosphoré dans la tuberculose pulmonaire, cette notion, pour nous fondamentale et capitale : l'accélération, sous

l'influence de ces sels, de la nutrition et, secondairement, la possibilité, sans fatigue. d'une active suralimentation. Or, la base de la cure de la tuberculose n'est-elle point, avec une hygiène sévère, la suralimentation sous toutes ses formes? On ne peut donc laisser inaperçu un principe capable d'aider aussi puissamment à la réalisation de ces conditions essentielles.

Vingt-huit malades *neurasthéniques* furent traités par le composé phosphoré. Huit d'entre eux n'étaient pas, à proprement parler, des neurasthéniques avérés, mais des sujets légèrement surmenés par une fatigue physique ou intellectuelle; ils furent guéris de tous leurs troubles en quelques jours, après l'administration quotidienne de 1 gramme du produit.

Par contre, chez dix-huit autres malades, il s'agissait de neurasthénie confirmée. Chez eux nous avons vu constamment une amélioration rapide de l'état général succéder à l'administration du composé phosphoré. Bientôt s'atténuaient les symptômes prédominants : tantôt la céphalée et l'insomnie, tantôt la fatigue musculaire et l'aboulie, ici les symptômes dyspeptiques ou dyspnéiques, là les idées de suicide et la mélancolie. Le phénomène le plus frappant est sans contredit le relèvement, l'exagération de l'appétit, dès les premiers jours; le neurasthénique en fait lui-même la remarque et cette influence si manifeste de la médication n'est pas sans agir fortement sur l'esprit du sujet et sans contribuer pour une large part à la sédation des troubles nerveux qu'il présente.

Deux cas, enfin, fort heureusement influencés, eux aussi, par le médicament, concernent des syphilitiques asthéniés et anémiés.

De tous les faits cliniques que nous venons d'exposer, ressort l'excitation incontestable apportée à la nutrition générale de l'organisme par les sels de l'acide anhydro-oxyméthylène diphosphorique. Celle-ci se traduit par la réapparition et l'exagération de l'appétit, l'augmentation de l'énergie musculaire, l'élévation du taux globulaire et sous cette heureuse influence, par la régularisation des diverses fonctions de l'économie, par l'amélioration de l'état général. C'est en réalité par cet intermédiaire que se réalisent, que s'expliquent les bons effets de la médication dans les convalescences, les anémies, la chlorose, la tuberculose pulmonaire, les neurasthénies enfin.

Aussi, est-il permis de conclure en disant que le nouveau principe phosphoré, isolé des graines des plantes à chlorophylle et chimiquement défini par Posternak, peut être rangé parmi les modificateurs les plus puissants de la nutrition.

PEROXYDE DE MAGNÉSIUM

(N° 322 et *Thèse de Lautaret*[1]).

La magnésie, par les procédés actuellement connus, peut s'hyperoxygéner et se transformer, tout au moins partiellement, dans une proportion variant de 10 à 25 pour 100, en peroxyde de magnésium; celui-ci ne peut s'isoler de la magnésie dont il dérive, mais il forme avec elle une poudre blanche, légère, sans saveur ni odeur, presque insoluble dans l'eau. La richesse de ce produit en peroxyde peut être facilement calculée par dosage.

Nous avons expérimenté, avec Jomier, la poudre peroxydée en clinique et nous l'avons administrée à des malades atteints d'affections gastriques et à des sujets souffrant de troubles intestinaux.

Dans les *affections de l'estomac*, la poudre se donne en cachets ou en comprimés, une heure avant chacun des deux principaux repas, ou bien, au cas de régime lacté exclusif, entre les prises de lait, en cinq ou six fois. La dose journalière doit contenir de 25 à 50 centigrammes de peroxyde de magnésium.

Nous avons réussi à faire disparaître ou à considérablement améliorer, dans 20 cas, l'état saburral de la bouche, les renvois nidoreux ou inodores, les régurgitations, les nausées, les vomissements, le ballonnement épigastrique, accompagné parfois de palpitations de cœur, qui succède aux repas. Nous avons échoué dans deux cas qui présentaient le même ensemble morbide.

Nos malades, pour la plupart, étaient d'anciens éthyliques (9 cas), ou des tuberculeux ayant abusé de boissons alcooliques (4 cas); trois d'entre eux étaient des constipés habituels; l'un avait fait un usage immodéré de café; un autre mis au régime lacté absolu, s'était plaint aussitôt de renvois surs, d'empâtement et d'amertume de la bouche; deux enfin étaient atteints de dilatation d'estomac.

Dans nos cas positifs, l'amélioration s'est marquée dès le premier ou le second jour; mais le traitement, pour amener des résultats durables, a dû être continué deux ou trois jours après la disparition des derniers symptômes. Le régime alimentaire des malades n'avait pas été modifié. Le nombre des selles n'était nullement influencé par les doses employées.

Le peroxyde de magnésium, contre les douleurs de la gastrite éthylique, s'est

1. De Lautaret. *Du peroxyde de magnésium et de ses applications en thérapeutique*. Thèse Doct., Paris, 1905.

montré sans effet 5 fois sur 8; il n'a eu aucune action analgésiante sur un cancer stomacal.

Dans les cas d'anorexie tuberculeuse ou néoplasique, le résultat a été constamment négatif.

En somme, le peroxyde de magnésium trouve son indication dans les fermentations gastriques anormales.

Le mécanisme de son action, en ces cas, s'explique très clairement par les réactions qu'il présente *in vitro*; en milieu acide, en effet, le peroxyde de magnésium se décompose en un sel neutre de magnésium et en eau oxygénée :

$$MgO^2 + 2HCl = MgCl^2 + H^2O^2.$$

Cette eau oxygénée peut être décelée par ses réactions ordinaires. Si l'on ajoute, par exemple, à la poudre peroxydée, dans un tube à essai, un peu d'eau additionnée de 20 gr. de SO^4H^2 par litre; si l'on ajoute ensuite de l'éther, puis que l'on verse, goutte à goutte, une solution de bichromate de potasse au taux de 2 grammes par litre, l'eau oxygénée formée, par décomposition du peroxyde, transforme l'acide chromique en acide perchromique, celui-ci se dissout dans l'éther et lui communique une belle coloration bleue.

Une seconde réaction pourrait mieux rendre compte encore du sort du peroxyde de magnésium dans l'estomac : si l'on ajoute, dans un tube à essai, à la poudre peroxydée, un peu d'eau acidulée, comme il a été dit plus haut, et que l'on verse, goutte à goutte, une solution de permanganate de potasse, ce dernier corps se décolore aussitôt; il s'est réduit et a décomposé l'eau oxygénée en eau et oxygène.

Dans le milieu stomacal, l'acide chlorhydrique ou les acides de fermentation décomposent le peroxyde en chlorure de magnésie et eau oxygénée; les diastases, ensuite, agissant par catalyse, dissocient l'eau oxygénée en eau et oxygène.

C'est à cet oxygène à l'état naissant que sont dus, sans aucun doute, les bons effets du médicament.

Le peroxyde de magnésium ne s'est pas montré seulement actif dans les affections gastriques, mais nous avons constaté aussi ses bons effets dans le traitement de la *diarrhée*, en particulier chez les tuberculeux.

Le médicament est administré sous forme de capsules kératinisées; la dose journalière contient un poids de peroxyde variant de 15 à 25 centigrammes. Elle est ingérée, en deux parts égales, une heure avant chacun des principaux repas. Nous avons réussi 11 fois sur 16 à ramener les selles à leur état normal, après 1 jour au moins, 3 jours au plus. Un des cas négatifs avait trait à un tabes, un autre à un cancer de la tête du pancréas arrivé à la période ultime, chez qui tous les antidiarrhéiques habituels s'étaient montrés sans effet. Nous avions eu soin de ne modifier en rien le régime des malades traités.

Pour expliquer l'effet antidiarrhéique du peroxyde de magnésium, l'intervention d'un acide ne semble plus de mise ; mais on est en droit de penser à une action spéciale des ferments du tube digestif, qui mettrait en liberté l'atome d'oxygène très labile de la magnésie peroxydée.

Le peroxyde de magnésium, dans les affections de l'estomac comme dans celles de l'intestin, se comporte donc comme un antiseptique interne et nous pouvons le ranger à côté des corps de ce genre déjà connus.

CÉCROPIA

(Nos 295, 348).

Le cécropia est un arbre de l'Amérique tropicale et des Antilles, à suc lactescent et à tige creuse (bois-canon), qui est, paraît-il, employé par les indigènes contre l'asthme. Avec notre chef de laboratoire, Carnot, nous en avons étudié les propriétés physiologiques et thérapeutiques qui paraissent surtout se rapporter à son action diurétique.

Physiologiquement, les différents extraits, préparés avec les feuilles, les tiges ou les racines, paraissent avoir une très faible toxicité. Ces extraits ont sur l'animal une action diurétique nette ; ils agissent, d'autre part, sur le cœur dont ils ralentissent les contractions et dont ils augmentent l'énergie systolique.

Cliniquement, le cécropia a été utilisé principalement sur les cardiaques asystoliques : il provoque fréquemment une diurèse extrême, qui est aussi remarquable que la diurèse digitalique et telle que le taux de l'urine peut atteindre 4 à 5 litres par jour. Parallèlement, l'état général s'améliore, le cœur devient plus vigoureux, les œdèmes disparaissent, etc.

Ces effets thérapeutiques sont extrêmement remarquables ; il s'agirait donc là d'un médicament très précieux à introduire dans la matière médicale, si l'on n'était un peu surpris par l'inconstance de son action : il y a probablement dans la récolte de la plante et dans sa teneur en substance active des différences qui expliquent des résultats contradictoires obtenus.

Il ne résulte pas moins de nos recherches que, dans certains cas d'asytolie, le cécropia agit énergiquement et donne de très remarquables succès thérapeutiques.

OPOTHÉRAPIE

Opothérapies dans le diabète sucré. (*Thèse de Lassance*[1].)

Nous avons vérifié, depuis 1901, sur un grand nombre de malades, l'exactitude des conclusions auxquelles nous avait amené l'étude des opothérapies hépatique et pancréatique dans le diabète (*Exposé de titres*, p. 190, 193, 228). Les observations de plusieurs de nos malades ont servi de base à la récente thèse de notre élève Lassance.

Les unes concernaient des faits de diabète par anhépatie dans lesquels l'*extrait hépatique* a régulièrement amené la diminution ou même la disparition du sucre, l'élévation du taux de l'urée, l'amélioration de l'état général.

Les autres étaient celles de malades atteints de diabète par hyperhépatie chez lesquels l'*opothérapie pancréatique* a eu des résultats favorables, tant sur la glycosurie que sur l'état général. Toutefois les résultats sont ici moins frappants, ce qui peut s'expliquer par l'intensité des lésions pancréatiques rendant difficile une amélioration durable. Dans certains cas aussi, la tuberculose, surajoutée, est venue aggraver la situation et hâter les accidents ultimes. Enfin, le mode d'administration du pancréas paraît avoir son importance et, après divers essais, c'est, de préférence à la voie buccale, la voie rectale, qui nous a paru devoir être conseillée.

Outre ces traitements opothérapiques, nous avons d'ailleurs essayé toute une série de médicaments ayant pour but soit de stimuler, soit de réfréner l'activité hépatique et les résultats que nous avons obtenus ont, maintes fois, confirmé l'exactitude de la division pathogénique du diabète adoptée par nous.

Opothérapie rénale (travail inédit).

Le rein de porc frais, tel qu'on l'emploie en thérapeutique, est un mélange de substances antitoxiques et toxiques, ces dernières pouvant provoquer des accidents graves quand on administre la macération de reins à des sujets atteints de néphrite interstitielle qui, pour cette raison, éliminent mal les poisons.

L'idéal, au point de vue thérapeutique, serait donc d'enlever à cette préparation son pouvoir toxique, en lui laissant ses propriétés antitoxiques et excito-sécrétoires.

1. Lassence. *Les opothérapies dans le diabète sucré.* Thèse Doct., Paris 1905.

Nous avons obtenu ce résultat, avec Castaigne, en soumettant la préparation rénale à une digestion artificielle avant de la faire prendre par voie gastrique.

Nous avons pu nous assurer expérimentalement que le produit ainsi obtenu n'est pas toxique pour l'animal, mais qu'il conserve sa propriété de neutraliser les poisons urémiques et d'activer la sécrétion des reins dont les épithéliums sont altérés.

Les essais thérapeutiques que nous avons faits sur des sujets atteints de néphrite ne sont pas encore assez nombreux pour nous permettre une conclusion ferme, mais, jusqu'à présent, — dans les quelques cas que nous avons soignés — la préparation ainsi modifiée nous a donné les bons résultats que nous en attendions, sans jamais provoquer d'accidents toxiques.

Opothérapie thyroïdienne dans le prurit des ictériques. (N° 275.)

Hurth et Lindemann ayant noté, à la suite de la ligature ou de la compression du canal cholédoque, l'hypertrophie du corps thyroïde dont les fentes lymphatiques et les follicules présentaient un excès de substance colloïde, nous avons pensé que ce fait témoignait peut-être d'un d'hyperfonctionnement de l'organe, en vue de lutter contre l'intoxication biliaire et nous avons eu l'idée d'essayer le traitement thyroïdien chez des malades atteints d'ictère.

Les recherches cliniques que nous avons entreprises nous ont donné des résultats inconstants, mais, dans certains cas, nous avons vu une amélioration ou même une disparition d'un des symptômes les plus pénibles de l'ictère, le prurit. En même temps, nous avons constaté que, le plus souvent, la prise du corps thyroïde atténue ou fait disparaître la réaction de Hay constatée préalablement dans l'urine.

Or, si l'on discute sur l'origine d'un certain nombre des symptômes de la cholémie, on admet, généralement, que le prurit des ictériques est occasionné par l'action des sels biliaires sur les terminaisons nerveuses. De plus, la réaction de Hay est considérée comme révélatrice de la présence de sels biliaires dans l'urine. Nous avons donc été conduits à penser que le corps thyroïde est susceptible d'exercer sur les sels biliaires, directement ou indirectement, une action destructive ou modificatrice, telle que leur toxicité serait diminuée.

In vitro, le corps thyroïde ne détruit pas les sels biliaires; ajouté à une solution de ceux-ci, il ne fait disparaître ni la réaction de Hay ni celle de Pettenkoffer; mais, du fait de l'association du corps thyroïde, les solutions de sels biliaires deviennent moins toxiques pour le lapin.

Il semble donc que, s'ajoutant à la liste des glandes chargées de combattre l'intoxication biliaire, le corps thyroïde neutralise, en partie tout au moins, la toxicité des sels biliaires et que, par ce mécanisme, puisse s'expliquer l'amélioration du prurit, observée dans quelques cas d'ictère, à la suite du traitement thyroïdien.

LAIT ÉCRÉMÉ ET KÉPHIR MAIGRE.

(N°s 281, 282, et *thèse de Haas*[1]).

Le *lait écrémé* peut rendre de grands services en thérapeutique, notamment dans le traitement des dyspepsies gastriques, des entérites, des affections biliaires et hépa-

1. Haas. *Contribution à l'étude du képhir maigre.* Thèse Doct., Paris 1905.

tiques. [redacted] L'écrémage, en débarrassant le lait de sa matière grasse, le rend plus digeste, réclame par suite de l'estomac ainsi que de l'intestin un moindre travail, d'où une guérison plus facile et plus prompte.

Avec notre préparateur, Chassevant, nous avons voulu déterminer la digestibilité gastrique comparative du lait entier et du lait écrémé à l'état physiologique. Nos expériences ont porté sur des chiens laissés à jeun depuis 24 heures, qui ensuite ingéraient librement 250 grammes de lait. Au bout des divers laps de temps fixés, les animaux étaient sacrifiés et le contenu de leur estomac, directement prélevé, soumis à l'analyse chimique. Chaque expérience réclamait ainsi la mort d'un animal. Dans ces conditions, nous avons reconnu que le lait entier, suivant qu'il est bouilli ou cru, séjourne 7 heures ou 7 heures 30 dans l'estomac, alors que le lait écrémé n'y séjourne que 5 heures.

La fermentation képhirique, comme l'écrémage, accroît notablement la digestibilité gastrique du lait. En procédant comme il est ci-dessus indiqué, nous avons pu reconnaître, en effet, que le képhir n° 2 ne séjourne que 4 heures 30 dans l'estomac.

Un lait particulièrement digeste, devait être celui qui réunirait à la fois et les avantages de l'écrémage et ceux de la fermentation képhirique. Tel est, en effet, le *képhir maigre*, que nous avons introduit dans la pratique, il y a quelques années. Préparé, comme le képhir ordinaire, mais avec du lait écrémé, le képhir maigre cumule en quelque sorte les digestibilités du lait écrémé et du képhir, si bien qu'au degré moyen de fermentation, c'est-à-dire à l'état de képhir maigre n° 2, il ne séjourne dans l'estomac que 3 heures 30.

On comprend les services que peut rendre un tel lait; non seulement, à la façon du lait écrémé et mieux que lui, il permet un repos de l'estomac et de l'intestin plus grand que celui qu'accorde le lait ordinaire, repos essentiellement favorable à la guérison, mais encore, comme le lait écrémé et mieux que lui, il peut être digéré par l'estomac et par l'intestin dans des cas où le lait n'est pas toléré.

LISTE CHRONOLOGIQUE DES PUBLICATIONS

1901 (*Suite*).

259. La pleurésie biliaire, avec Lereboullet. *Soc. de Biologie*, 16 novembre.

260. Sur la diminution de la coloration du sérum sanguin, avec Herscher. *Soc. de Biologie*, 23 novembre.

261. Du diabète par anhépatie dans les cirrhoses, avec Lereboullet, *Soc. de Biologie*, 21 décembre.

Note additionnelle sur la cholémie familiale à forme hémorragique, avec Lereboullet. *Soc. Médicale des Hôpitaux*, 27 décembre.

1902

263. Cours de thérapeutique professé à la Faculté de médecine de Paris. Leçon d'ouverture du 8 mars. *Presse médicale*, 12 mars.

264. La médication ferrugineuse. *Bulletin médical*, 19 novembre, p. 973.

265. La médication hydrargyrique. *Médecine moderne*, 1 octobre, p. 321; 15 octobre, p. 337; 4 décembre, p. 393.

266. Sur une lésion exclusive des cellules endothéliales du foie par la cocaïne, avec Carnot. *Soc. de Biologie*, 6 décembre.

267. Le doigt hippocratique dans les cirrhoses biliaires, avec Lereboullet. *Gazette hebdomadaire*, 2 janvier.

268. Les mélanodermies d'origine biliaire, avec Lereboullet. *Soc. Médicale des Hôpitaux*, 2 mai.

269. La stéatose hépatique latente des alcooliques, avec Lereboullet. *Société médicale des Hôpitaux*, 13 juin, et *Gazette hebdomadaire*, 22 juin.

270. Congestion atrophique du foie, avec Castaigne. *Soc. de Biologie*, 20 décembre.

271. Surcoloration du sérum dans la néphrite interstitielle et dans la ligature expérimentale des uretères. Cholémie et ictère d'origine rénale, avec Herscher. *Soc. de Biologie*, 12 avril.

272. Sur la leucocytose dans la cholémie expérimentale, avec Herscher. *Soc de Biologie*, 31 mai.

273. Origine rénale de l'urobiline, avec Herscher. *Soc. de Biologie*, 28 juin.

274. Des moyens de défense de l'organisme dans la cholémie, avec Herscher. *Soc. de Biologie*, 19 juillet.

275. Influence de la médication thyroïdienne sur le prurit des ictériques, avec Herscher. *Soc. de Biologie*, 26 juillet.

276. L'urobilinurie. Origine rénale de l'urobiline. L'urobilinurie est un indice de cholémie, avec Herscher. *Presse médicale*, 3 septembre.

277. Le microbisme normal des voies biliaires extra-hépatiques, avec Lippmann. *Soc. de Biologie*, 14 juin, p. 718.
278. Recherches bactériologiques sur les cholécystites, avec Lippmann. *Soc. de Biologie*, 19 juillet p. 989.
279. Ouverture spontanée d'un kyste hydatique du foie dans la veine sus-hépatique gauche, avec Lippmann. *Soc. anatomique*, 25 juillet, p. 727.
280. Bactériologie des cholécystites, avec Lippmann. *Soc. de Biologie*, 8 novembre, p. 1189.
281. Sur la digestibilité comparée du lait entier et du lait écrémé, avec Chassevant. *Soc. de Biologie*, p. 1041.
282. Sur la digestibilité des képhirs gras et maigres, avec Chassevant. *Soc. de Biologie*, p. 1299.
283. Contributions à l'étude des pleurésies biliaires, avec Lereboullet, *Soc. Médicale des Hôpitaux*, 11 juillet.
284. Les flux bilieux dans la cholémie familiale, avec Lereboullet. *Soc. Médicale des Hôpitaux*, 25 juillet.
285. Le pseudo-ulcère stomacal d'origine biliaire, avec Lereboullet. *Soc. Médicale des Hôpitaux*, 25 juillet.
286. Urticaire et prurigo d'origine biliaire, avec Lereboullet. *Soc. de Biologie*, 26 juillet.
287. L'urobilinurie dans la cholémie familiale, avec Lereboullet. *Soc. de Biologie*, 26 juillet.
288. Étude anatomo-pathologique de la tuberculose du foie et du pancréas, avec É. Weil, *Archives de médecine expérimentale et d'anatomie pathologique*, novembre, n° 6.
289. Nouvelle note sur l'hypertrophie simple du foie dans l'anémie pernicieuse, avec Garnier. *Soc. de Biologie*, 5 juillet, p. 865.
290. L'ictère hémaphéique, avec Herscher, *Presse médicale*, 27 décembre.
291. La cholémie simple familiale, avec Lereboullet. *Gazette hebdomadaire*, 21 septembre.

1903

292. Thérapeutique générale, avec Boinet, *Traité de pathologie générale*, de Bouchard.
293. La médication phosphorée, avec Posternak, plaquette de la collection Critzmann, n° 36. Masson éditeur.
294. Goudron et créosote, *Bulletin médical*, 19 décembre, p. 1067.
295. Note préliminaire sur l'action physiologique et thérapeutique du cecropia, avec Carnot, *Soc. de Biologie*, 2 mai.
296. Contribution à l'étude des angiocholécystites chroniques simples. Angiocholites chroniques anictériques, avec Lereboullet, *Soc. Médicale des Hôpitaux*, 3 avril.
297. La diathèse d'auto-infection et les polycanaliculites microbiennes, avec Lereboullet. *Soc. de Biologie*, 23 mai.
298. Nanisme mitral, avec Rathery. *Archives générales de Médecine*.
299. Le microbisme biliaire normal, avec Lippmann. *Soc. de Biologie*, 31 janvier, p. 157.
300. Des cirrhoses atrophiques post-hypertrophiques, avec Lippmann. *Soc. Médicale des Hôpitaux*, 8 mai, p. 501.
301. Les splénomégalies méta-ictériques, avec Lereboullet. *Soc. Médicale des Hôpitaux*, 5 juin.
302. Recherches comparatives sur la cholémie physiologique chez la mère et le nouveau-né, avec Lereboullet et Mlle Stein. *Soc. de Biologie*, 27 juin.
303. Note sur la psychologie des cholémiques, avec Lereboullet. *Soc. Médicale des Hôpitaux*, 31 juillet.
304. La neurasthénie biliaire, avec Lereboullet. *Soc. Médicale des Hôpitaux*, 31 juillet.
305. L'origine biliaire de la mélancolie, avec Lereboullet et Cololian. *Soc. Médicale des Hôpitaux*, 31 juillet.

306. Recherches sur le poids spécifique et l'état histologique des foies gras de canard et d'oie, avec Garnier. *Soc. de Biologie*, 7 novembre.
307. Des naevi artériels et capillaires dans les maladies du foie et des voies biliaires, avec Herscher. *Soc. de Biologie*, 31 janvier.
308. Sur la réaction de Gmelin dans les milieux albumineux, avec Herscher et Posternak. *Soc. de Biologie*, 2 mai.
309. Sur la signification de l'anneau bleu produit par le réactif de Gmelin dans certains sérums (réaction de Hayem) avec Herscher et Posternak. *Soc. de Biologie*, 9 mai.
310. Sur un procédé de dosage de la bilirubine dans le sérum sanguin (cholémimétrie) avec Herscher et Posternak. *Soc. de Biologie*, 12 décembre.
311. Les ictères acholuriques, avec Herscher, *Presse médicale*, 26 juillet.
312. Du cancer de l'estomac à forme hépato-gangréneuse, avec Lippmann, *Soc. Médicale des Hôpitaux*, 17 juillet, p. 871.
313. De la réaction agglutinante dans l'ictère, avec Lippmann. *Soc. de Biologie*, 26 décembre, p. 1704.
314. L'angine de poitrine biliaire, avec Lereboullet. *Soc. de Biologie*, 7 novembre.
315. Cholémie familiale et cirrhoses alcooliques, avec Lereboullet. *Soc. de Biologie*, 14 novembre.
316. Préface du *Manuel de M. de Frumerie sur le massage abdominal*, chez Vigot.

1904

317. Le gaïacol et ses composés. *Bull. Médical*, 12 novembre, p. 965.
318. Le phénol et son emploi thérapeutique. *Journal de médecine interne*, 1er août, p. 101.
319. Action du chlorure de sodium sur le pneumocoque et l'infection pneumococcique. Signification de la rétention des chlorures dans la pneumonie, avec Carnot. *Soc. de Biologie*, 4 juin.
320. Présentation d'un appareil pour doser la bilirubine dans le sérum sanguin (Cholémimètre), avec Herscher et Posternak. *Soc. de Biologie*, 30 avril.
321. De l'ictère catarrhal d'origine eberthienne, avec Lippmann. *Soc. de Biologie*, 30 janvier, p. 157.
322. Note sur l'emploi thérapeutique du peroxyde de magnésium, avec Jomier. *Soc. de Biologie*, 19 mars, p. 486.
323. Note sur la coloration des granulations graisseuses du sang, avec Jomier. *Soc. de Biologie*. 27 octobre, p. 328.
324. Contribution à l'étude de la fonction adipopexique du foie. Sur la localisation de la graisse dans les cellules hépatiques, avec Jomier. *Soc. de Biologie*, 19 novembre, p. 424.
325. Sur la teneur du foie en graisse pendant l'inanition de courte durée, avec Jomier. *Soc. de Biologie*, 26 novembre, p. 494.
326. Sur la présence et l'arrêt mécanique de graisse coalescente dans la lumière des capillaires sanguins, avec Jomier. *Soc. de Biologie*, 26 novembre, p. 491.
327. Sur la teneur du foie en graisse, suivant les régimes, avec Jomier. *Soc. de Biologie*, 24 décembre, p. 620.
328. Contribution à l'étude de la diathèse d'auto-infection. L'origine du rhumatisme articulaire aigu, avec Lereboullet. *Presse médicale*, 16 janvier.
329. Contribution à l'étude de la diathèse d'auto-infection. La nature de l'appendicite, avec Lereboullet. *Presse médicale*, 27 avril.
330. Le soi-disant xanthélasma sans ictère, avec Lereboullet. *Soc. de Bioiogie*, 28 mai.
331. L'origine hépatique des hémorroïdes, avec Lereboullet. *Soc. de Biologie*. 11 juin.
332. L'hyperexcitabilité électrique des muscles et des nerfs dans la cholémie. Étude clinique, avec Lereboullet et Albert Weil. *Soc. de Biologie*, 2 juillet.
333. L'hyperexcitabilité électrique des muscles dans la cholémie expérimentale, avec Lereboullet et Albert Weil. *Soc. de Biologie*, 2 juillet.

334. A propos de l'hyperexcitabilité électrique des muscles et des nerfs dans la cholémie, avec Lereboullet et Albert Weil. *Soc. de Biologie*, 2 juillet.
335. Contribution à l'étude de la leucémie aiguë (2ᵉ mémoire), avec E. Weil. *Archiv. de médecine expérimentale et d'Anat. path.*, mars, n° 2.
336. Le microbisme pancréatique normal, avec Lippmann, *Soc. de Biologie*, 30 janvier, p. 139.
337. Le microbisme salivaire normal, avec Lippmann. *Soc. de Biologie*, 27 février, p. 374.
338. Du principe phospho-organique des graines végétales : l'acide anhydro-oxyméthylène diphosphorique, avec Lippmann. *Presse médicale*, 27 août et 10 septembre.
339. Les réactions électriques des nerfs et des muscles dans la cholémie, avec Lereboullet et Albert Weil. *Journal de Physiothérapie*, 15 octobre.
340. L'hépatalgie diabétique, avec Lereboullet. *Soc. de Biologie*, 12 novembre.
341. La rate hépatique, avec Lereboullet. *Soc. de Biologie*, 12 novembre.
342. Cancer primitif du foie et cholémie familiale, avec Lereboullet. *Soc. de Biologie*, 3 décembre.
343. La maladie de Banti existe-t-elle? avec Lereboullet. VIIᵉ Congrès français de médecine, octobre, et *Revue de médecine*, 10 décembre.

1905

344. *Dictionnaire de médecine de Littré*, chez Baillière. 21ᵉ édition.
345. *Nouveau Traité de médecine et de thérapeutique*, avec M. Brouardel, chez Baillière.
346. *Formulaire de thérapeutique et de pharmacologie*, 17ᵉ édition avec M. Yvon, chez Doin.
347. Bibliothèque de l'Étudiant en médecine, en 20 volumes, avec Fournier, chez Baillière.
348. Note sur l'action thérapeutique du cecropia, avec Carnot. *Bullet. des sciences pharmacologiques*, mai.
349. Kystes hydatiques du foie et cholémie familiale, avec Lereboullet. *Soc. de Biologie*, 1ᵉʳ avril.
350. Cirrhoses biliaires d'origine éberthienne, avec Lereboullet. *Soc. de Biologie*, 15 avril.
351. Sur la teneur en bilirubine du sérum sanguin, dans la cholémie simple familiale, avec Lereboullet, *Soc. de Biologie*, 3 juin.
352. Sur la teneur en bilirubine du sérum sanguin, dans la cholémie familiale avec lithiase biliaire, avec Lereboullet. *Soc. de Biologie*, 10 juin.
353. Sur la teneur de la bilirubine du sérum sanguin dans les ictères chroniques simples et les splénomégalies méta-ictériques, avec Lereboullet. *Soc. de Biologie*, 17 juin.
354. Sur la teneur en bilirubine, du sérum sanguin dans les cirrhoses biliaires, avec Lereboullet. *Soc. de Biologie*, 20 juin.
355. Sur la nature de la matière colorante du sérum sanguin et des épanchements séreux humains, avec Herscher et Posternak. *Soc. de Biologie*, 11 février.
356. Sur la teneur du sang normal en bilirubine, avec Herscher. *Soc. de Biologie*, 27 mai.
357. Sur la teneur en bilirubine du sérum sanguin dans la pneumonie, avec Herscher. *Soc. de Biologie*, 8 juillet.
358. Sur la teneur en bilirubine du sérum sanguin dans la néphrite interstitielle, avec Herscher. *Soc. de Biologie*, 22 juillet.
359. Contribution à l'étude de la fonction adipopexique du foie. La graisse du foie dans ses rapports avec le moment de l'ingestion, avec Jomier. *Soc. de Biologie*, 7 janvier, p. 18.
360. Note sur la teneur du foie en glycogène suivant les régimes, avec Jomier. *Soc. de Biologie*, 7 janvier, p. 17.
361. Note sur la teneur du foie en glycogène suivant le moment de l'ingestion, avec Jomier. *Soc. de biologie*, 14 janvier, p. 63.
362. Note sur les diverses localisations de la graisse hépatique, avec Jomier. *Soc. de Biologie*, 14 janvier, p. 65.

363. Note sur la répartition du glycogène hépatique à l'état normal et à l'état d'inanition, avec Jomier. *Soc. de Biologie*, 21 janvier, p. 81.

364. Contribution à l'étude de la fonction adipopexique du foie, avec Jomier. *Archives de Médecine expérimentale et d'Anatomie pathologique*, janvier, n° 1, p. 1.

365. Sur la teneur en bilirubine du sérum sanguin dans l'ictère simple du nouveau-né, avec Lereboullet. *Soc. de Biologie*, 27 juin.

366. Inversion thermique et monothermie, avec Lereboullet. *Presse médicale*, 21 juillet.

367. Article « Colibacillose ». *Traité de Médecine et de thérapeutique*, 2° édition.

368. Préface de la 2° édition du *Manuel d'électrothérapie et d'électrodiagnostic* du Dr Albert Weil.

369. Article Psittacose, avec Fournier. *Traité de Médecine et de thérapeutique*, 2° édition.

370. Sur la présence de gros blocs graisseux coalescents dans les capillaires sanguins du poumon normal, avec Jomier. *Soc. de Biologie*, 1er juillet.

371. Note sur les cellules à graisse et à poussières du poumon, avec Jomier. *Soc. de Biologie*, 8 juillet.

372. Étude histologique générale de la graisse du poumon, avec Jomier. *Soc. de Biologie*, 8 juillet.